

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/19776 A2 not. sk

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 69/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08468

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. August 2000 (31.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 43 634.7 13. September 1999 (13.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALIJA,  
Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, 42781 Haan  
(DE). HEIL, Markus [DE/DE]; Am weissen Stein  
43a, 42799 Leichlingen (DE). FLUBACHER, Dietmar  
[DE/DE]; Walderstrasse 352, 40724 Hilden (DE). NAAB,  
Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, 42287 Wuppertal

(DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-No-  
bel-Strasse 109, 42651 Solingen (DE). WUNDER, Frank  
[DE/DE]; Viktoriastrasse 91, 42115 Wuppertal (DE).  
DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Av-  
enue, Boston, MA 02116 (US). PERZBORN, Elisabeth  
[DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).  
STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124, 51467 Ber-  
gisch Gladbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

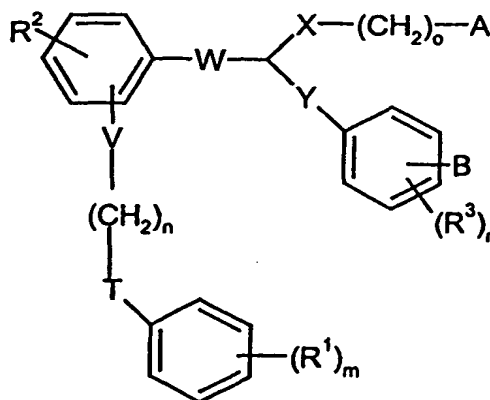
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACID HAVING PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE DICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well as the salts and stereoisomers thereof used to produce medicaments for the treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 01/19776 A2



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

### Neuartige Dicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

10 Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach  
15 der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das  
20 ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die  
25 durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Er-  
30

krankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzen-

trum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett. 132(1981), 71), oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

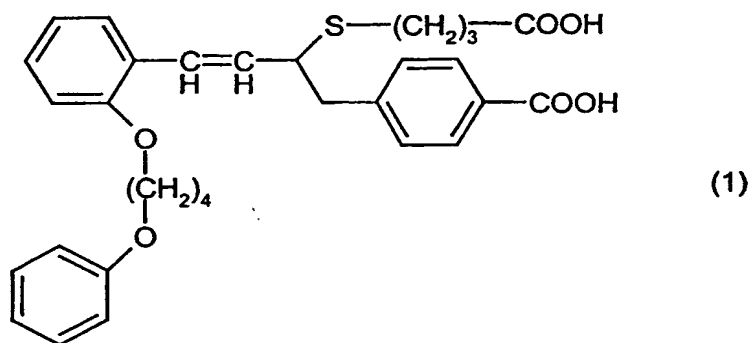
Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47 ).

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

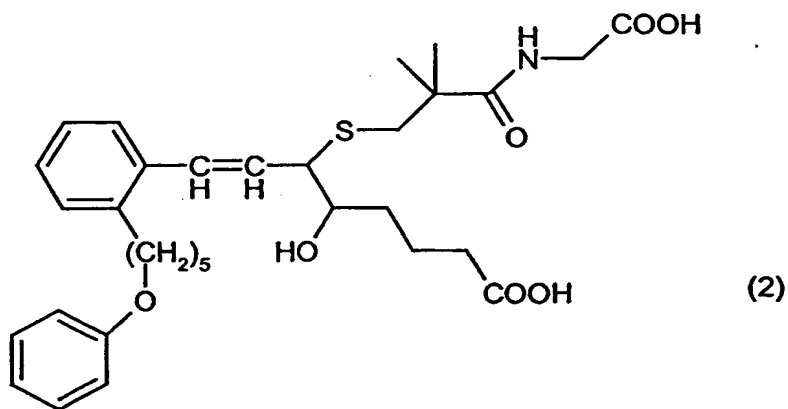
- 5 Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- 10 Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als Stimula-
- 15 toren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen Enzym
- 20 einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1H-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren läßt.
- 25 Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.
- 30 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Alkan- oder Alkensäurederivate eingesetzt.

In der EP-A-0 341 551 sind Alkan- und Alkensäurederivate wie beispielsweise (1) beschrieben, die potente Leukotrien-Antagonisten sind und daher beispielsweise als Medikamente zur Behandlung von Asthma oder Durchblutungsstörungen geeignet sind (S. 18, Z. 56-58). Eine stimulierende Wirkung dieser Verbindungen auf die lösliche Guanylatcyclase und die sich daraus ergebende Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, welche den cGMP-Signalweg beeinflussen können, ist jedoch nicht beschrieben.



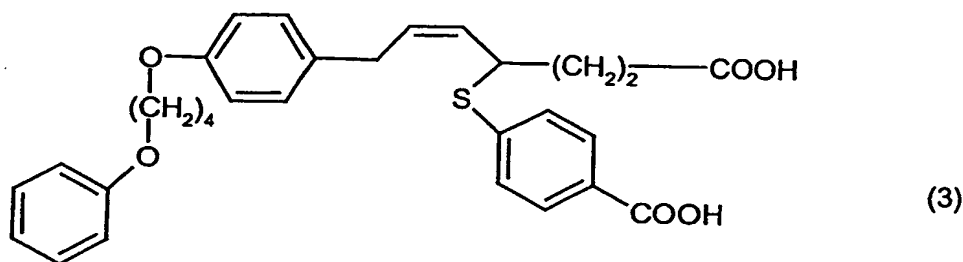
10

In der EP-A-0 410 241 sind weitere Alkan- und Alkensäurederivate wie beispielsweise (2) mit LTD<sub>4</sub>-, LTC<sub>4</sub>- oder LTE<sub>4</sub>-antagonistischer Wirkung beschrieben.

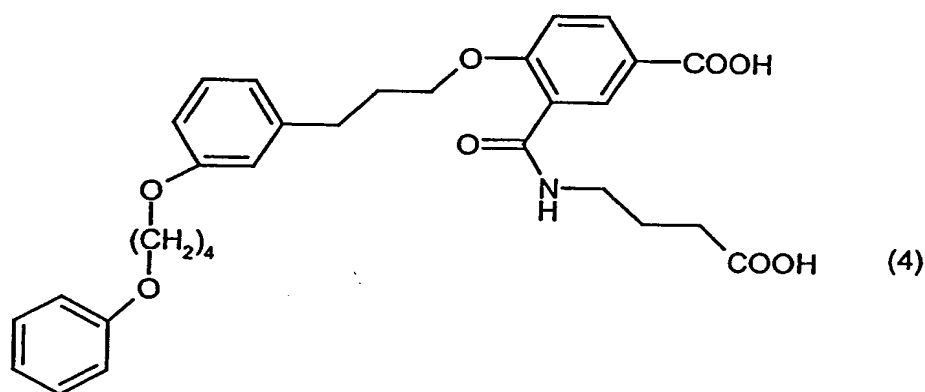


15

In der EP-A-0 494 621 sind schwefelhaltige Alkensäurederivate wie beispielsweise (3) beschrieben, welche bei allergischen Erkrankungen, Entzündungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden können.



In der EP-A-0 791 576 sind Benzoessäurederivate wie beispielsweise (4) beschrieben, welche zur Behandlung von Atemwegserkrankungen verwendet werden können.

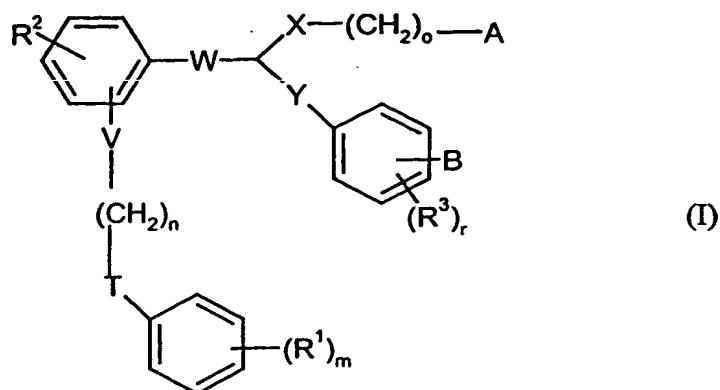


5 Es ist jedoch nicht beschrieben, dass irgendeine der vorstehend genannten, aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen eine stimulierende Wirkung auf die lösliche Guanylatcyclase besitzt und somit zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden könnte, welche durch Beeinflussung des cGMP-Spiegels therapierbar sind.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft in einer bevorzugten Ausführungsform Verbindungen der allgemeinen Formel (I)





worin

- 5      V      fehlt oder O bedeutet,
- n      eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,
- T      fehlt oder O bedeutet,
- 10      R¹      Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges  
    oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen,  
    Halogen, CF₃, OCF₃ oder CN bedeutet,
- m      1 oder 2 bedeutet,
- 15      R²      Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges  
    oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen,  
    Halogen, CF₃, OCF₃ oder CN bedeutet,
- 20      W      CH₂CH₂ oder CH=CH bedeutet, wenn W an dem Phenylring in ortho-  
    Position zu dem Rest V-(CH₂)ₙ-T-Ph-(R¹)ₘ angeordnet ist,  
    mit der Maßgabe, dass W nicht CH=CH ist, wenn gleichzeitig  
    T=V=O, R¹=R²=R³=H, n=4, Y=CH₂, A und B gleichzeitig COOH  
    oder COOCH₃ sind, X fehlt oder S und o gleich 3 oder 4 ist,

beziehungsweise  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet, wenn W an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n\text{-T-Ph-(R}^1)_m$  angeordnet ist,

mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn entweder gleichzeitig  $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$  oder F,  $m=1$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ ,  $n=3$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_3$ , X fehlt oder S und o gleich 3 oder 4 ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ , n gleich 4 oder 5,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , X fehlt, und o=4 ist,

X fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, O,  $\text{SCH}_2$  oder  $\text{S(O)}_p$  bedeutet,

worin

p 0, 1 oder 2 bedeutet

o eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet

A Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  oder CN bedeutet,

worin

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit

bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

5

$R^6$  und  $R^7$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden

10

Y fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, O,  $SCH_2$  oder  $S(O)_q$  bedeutet,

worin

15

q 0, 1 oder 2 bedeutet

B Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen,  $COOH$ ,  $CH_2COOH$ ,  $COOR^8$ ,  $CH_2COOR^9$ ,  $CONR^{10}R^{11}$  oder  $CN$  bedeutet,

20

worin

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

$R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30

oder

$R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

5

$R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,

10

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze und Stereoisomere.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20

25

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen

30

wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-  
10 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

15 Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

20 Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen,  $\alpha$ -Methylethylen,  $\beta$ -Methylethylen,  $\alpha$ -Ethylethylen,  $\beta$ -Ethylethylen, Butylen,  $\alpha$ -Methylpropylen,  $\beta$ -Methylpropylen,  $\gamma$ -Methylpropylen,  $\alpha$ -Ethylpropylen,  
25  $\beta$ -Ethylpropylen,  $\gamma$ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen, Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

30 Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopro-

penyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

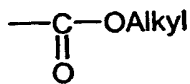
- 5 Alkynyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

- 10 Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

- 15 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

- 20 Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



25

dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden

Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

5 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

10 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

15 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

20 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, 25 Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

30 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

W  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n-\text{T}-\text{Ph}-(\text{R}^1)_m$  angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn gleichzeitig  $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ ,  $n=4$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_3$  sind, X fehlt oder S und o gleich 3 oder 4 ist,

und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Erfindungsgemäß weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

W  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet und an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n-\text{T}-\text{Ph}-(\text{R}^1)_m$  angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn entweder gleichzeitig  $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$  oder F,  $m=1$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ ,  $n=3$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_3$ , X fehlt oder S und o gleich 3 oder 4 ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ , n gleich 4 oder 5,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , X fehlt, und o=4 ist,

und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

V fehlt oder O bedeutet,

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,

T fehlt oder O bedeutet,



- $R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,
- 5      $m$      1 oder 2 bedeutet,
- $R^2$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,
- 10      $W$       $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass  $W$  nicht  $CH=CH$  ist, wenn gleichzeitig  $T=V=O$ ,  $R^1=R^2=H$ ,  $n=4$  und A und B gleichzeitig  $COOH$  oder  $COOCH_3$  sind,
- 15      $X$      fehlt,
- $o$      eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- 20      $A$       $COOH$  oder  $COOR^4$  bedeutet,
- worin
- $R^4$      Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 25      $Y$      O, S,  $SO$ ,  $SO_2$  oder  $CH_2$  bedeutet,
- $B$       $COOH$ ,  $COOR^8$  oder CN bedeutet,
- 30     worin

$R^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder I bedeutet,

5

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

10 worin

$V$  fehlt oder O bedeutet,

$n$  eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,

15

$T$  fehlt oder O bedeutet,

$R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder  $CF_3$  bedeutet,

20

$m$  1 oder 2 bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

$W$   $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist,

mit der Maßgabe, dass  $W$  nicht  $CH=CH$  ist, wenn gleichzeitig  $T=V=O$ ,

30

$R^1=R^2=H$ ,  $n=4$ , und A und B gleichzeitig  $COOH$  oder  $COOCH_3$  sind,

X fehlt,

o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

5 A COOH oder COOR<sup>4</sup> bedeutet,

worin

R<sup>4</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

Y O, S oder CH<sub>2</sub> bedeutet,

B COOH, COOR<sup>8</sup> oder CN bedeutet,

15

worin

R<sup>8</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R<sup>3</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cl oder Br bedeutet;

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

25

worin

V fehlt oder O bedeutet,

30

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,

- T fehlt oder O bedeutet,
- 5 R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- m 1 oder 2 bedeutet,
- 10 R<sup>2</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- 15 W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH=CH bedeutet und an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht CH<sub>2</sub>CH=CH ist, wenn entweder gleichzeitig T=V=O, R<sup>1</sup>=H oder F, m=1, R<sup>2</sup>=H, n=3, und A und B gleichzeitig COOH oder COOCH<sub>3</sub> ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, n gleich 4 oder 5, A und B gleichzeitig COOH oder COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, und o=4 ist,
- 20 X fehlt,
- o 3 oder 4 bedeutet,
- 25 A COOH oder COOR<sup>4</sup> bedeutet,
- worin
- R<sup>4</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 30 Y CH<sub>2</sub> bedeutet,

B  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^8$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

worin

5  $\text{R}^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$\text{R}^3$  Wasserstoff bedeutet.

Ebenfalls insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

10

worin

V fehlt oder O bedeutet,

15 n eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,

T fehlt oder O bedeutet,

20  $\text{R}^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$  bedeutet,

m 1 oder 2 bedeutet,

25  $\text{R}^2$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$  bedeutet,

30 W  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet und an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n-\text{T}-\text{Ph}-(\text{R}^1)_m$  angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn entweder gleichzeitig  $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$  oder F,  $m=1$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $n=3$ , und A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$

oder  $\text{COOCH}_3$  ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ , n gleich 4 oder 5, A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , und  $\text{o}=4$  ist,

X fehlt,

5

o 3 oder 4 bedeutet,

A  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOR}^4$  bedeutet,

10

worin

$\text{R}^4$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

Y  $\text{CH}_2$  bedeutet,

15

B  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^8$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

worin

20

$\text{R}^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

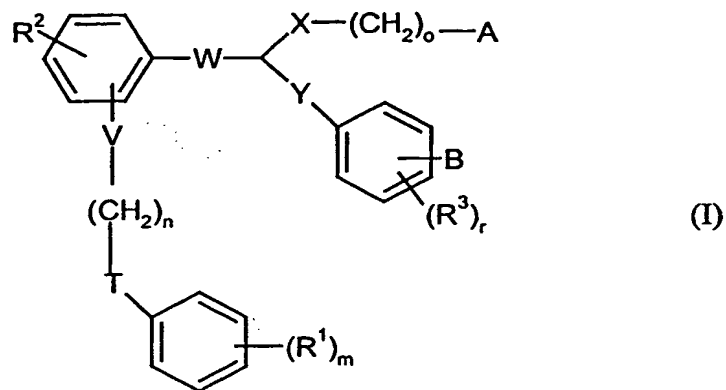
$\text{R}^3$  Wasserstoff bedeutet.

25 Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen A und B jeweils für  $\text{COOH}$  stehen und die restlichen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

30 Weiterhin sind erfindungsgemäß Verbindungen besonders bevorzugt, bei denen V für O steht und T fehlt und die restlichen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

Weiterhin sind erfindungsgemäß Verbindungen bevorzugt, bei denen V und T fehlen, n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht und die restlichen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I)



worin

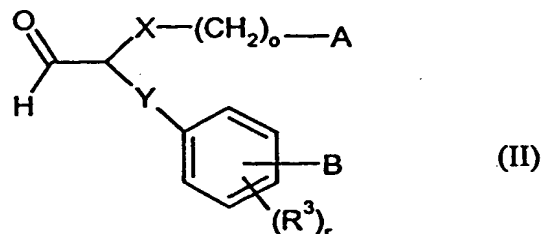
10

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, B, T, V, W, X, Y, m, n, o und r die vorstehend angegebene Bedeutung haben,

umfassend

15

[α] die Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (II)

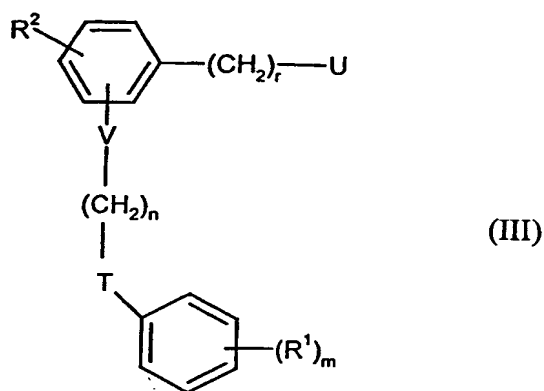


worin

20

$R^3$ , A, B, X, Y, o und r die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, dass A und B nicht für freie Carbonsäuregruppen stehen dürfen,

5 mit Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III)

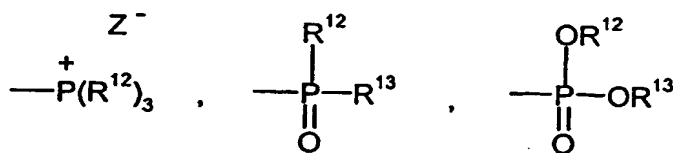


worin

10  $R^1$ ,  $R^2$ , T, V, m und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

r 1 oder 2 bedeutet, und

15 U für einen Rest der Formel



steht, worin

20  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und



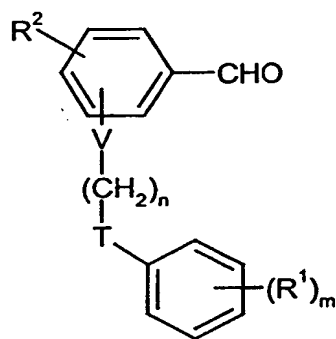
Z ein Halogenidanion oder Tosylatanion bedeutet,

in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base,

5 und gegebenenfalls die anschließende teilweise oder vollständige Hydrolyse der Reste A und B zu freien Carbonsäuregruppen;

oder

10 [β] die Umsetzung von Aldehyden der Formel (i)

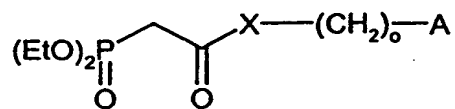


(i)

worin

15  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , T, V, m und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosphorverbindungen der Formel (ii)



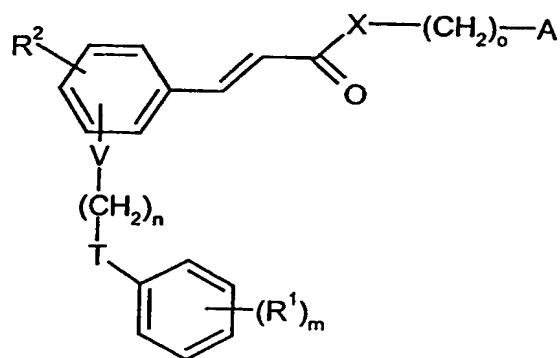
(ii)

20

worin

X, o und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (iii)

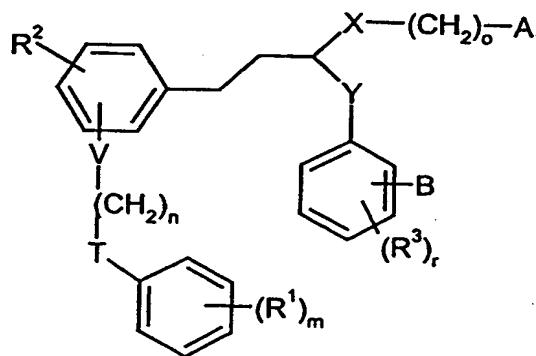


(iii)

worin

$R^1$ ,  $R^2$ , T, V, m, n, X, o und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

und die anschließende Überführung der Verbindungen der Formel (iii) in Verbindungen der Formel (iv)



(iv)

worin

$R^1$ ,  $R^2$ , T, V, m, n, X, o, r, A, B und  $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

Y O,  $SCH_2$  oder S bedeutet,

5

durch aufeinanderfolgende Reduktion der Carbonylgruppe und der Alken-  
gruppe und anschließende Substitution der durch Reduktion der Carbonyl-  
gruppe erzeugten Hydroxygruppe mit Alkoholen oder Thiolen sowie gege-  
benenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder  
Sulfonverbindungen.

10

Gemäß der vorliegenden Erfindung bedeutet Z bevorzugt ein Halogenidanion, insbe-  
sondere bevorzugt Chlorid, Bromid oder Iodid.

15

Gemäß der vorliegenden Erfindung erfolgt die gegebenenfalls durchzuführende teil-  
weise oder vollständige Hydrolyse zu den entsprechenden freien Carbonsäure-  
gruppen vorzugsweise mit starken Säuren wie z.B. HCl oder mit starken Basen wie  
z.B. NaOH oder LiOH, die in wäßriger Lösung oder Lösungsmittelgemischen aus  
Wasser mit Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethern vorliegen.

20

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte inerte Lösungsmittel sind her-  
kömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen  
nicht verändern. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether  
wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether  
oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol,  
Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-  
phosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydro-  
pyrimidin-2-on oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich  
auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

25  
30

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t.-butylat, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid oder Natriumhexamethyldisilazan, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methyllithium verwendet werden. Gegebenenfalls kann beim erfindungsgemäßen Verfahren zur Optimierung der Reaktion ein herkömmlicher Kronenether wie 18-Krone-6 zugegeben werden.

Die Wahl des Lösungsmittels oder Base hängt von der Stabilität, Empfindlichkeit gegenüber Hydrolyse oder der CH-Aktivität der entsprechenden Phosphorverbindung ab. Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dioxan, zusammen mit einem Co-Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder 1,3-Dimethyltetrahydropyridin-2-on oder 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on, werden als Lösungsmittel besonders bevorzugt verwendet. Alkalimetallalkoholate wie Kalium-t.-butylat oder Organolithiumverbindungen wie Phenyllithium oder Butyllithium oder Natriumhydrid werden als Basen besonders bevorzugt verwendet.

Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $+70^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $+20^{\circ}\text{C}$  ausgeführt werden.

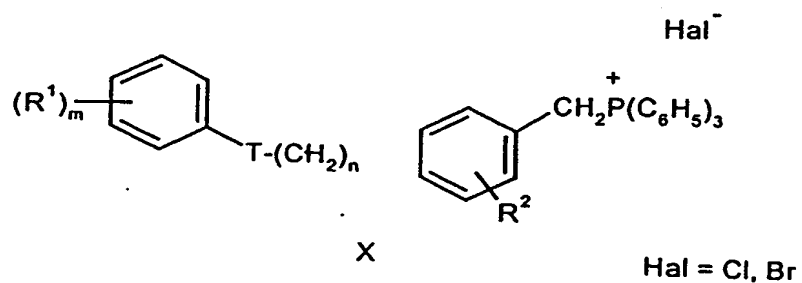
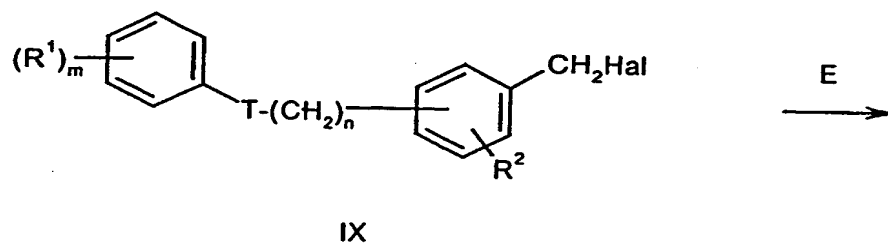
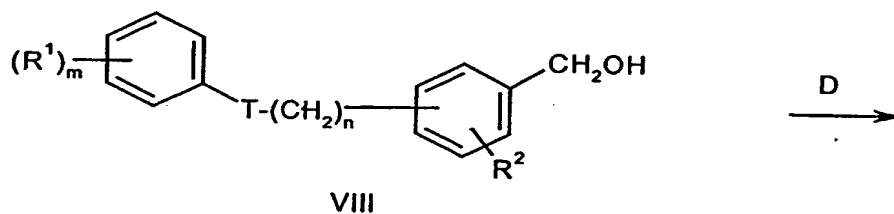
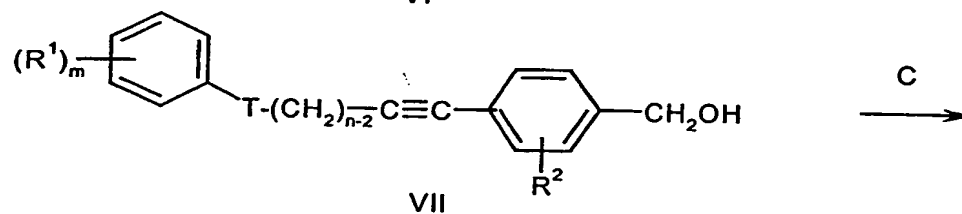
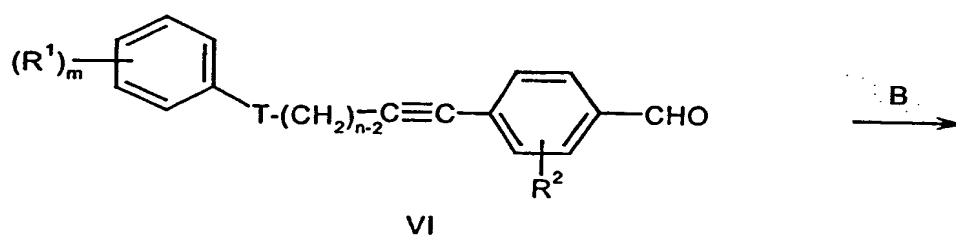
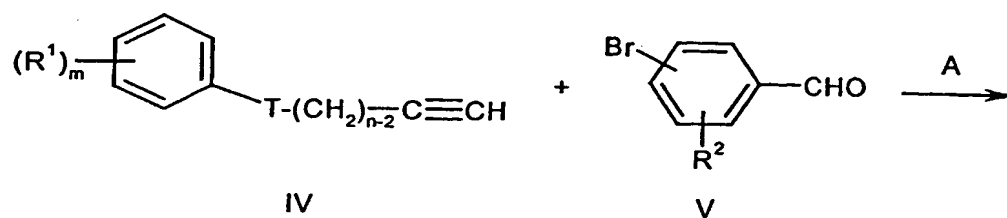
Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei der Durchführung der Reaktion werden die Phosphorverbindungen im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 2 mol, bezogen auf 1 mol Aldehyd eingesetzt. Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 5 mol, vorzugsweise von 1 bis 2 mol, bezogen auf 1 mol Phosphorverbindung eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren [α] kann beispielsweise durchgeführt werden, indem die Base und anschließend das Aldehyd, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, zu der in einem Lösungsmittel gelösten oder suspendierten Phosphorverbindung zugegeben werden, und anschließend gegebenenfalls das Gemisch erhitzt wird. Die Aufarbeitung erfolgt auf herkömmliche Weise, durch Extraktion, Chromatographie und/oder Kristallisation.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens [α] ist es auch möglich, anstelle der vorstehend genannten Phosphoniumsalze die entsprechenden Phosphorane ( $U$  ist gleich  $-P(R^{12})_3=CHR$ ) zu verwenden, die vorher in einer getrennten Reaktion aus den entsprechenden Phosphoniumsalzen im basischen Milieu dargestellt wurden. Es hat sich aber als vorteilhaft erwiesen, die Reaktion mit den Phosphorverbindungen in Gegenwart von Basen als Eintopf-Verfahren durchzuführen.

Die Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III) können auf folgenden verschiedenen Wegen hergestellt werden.

**Verfahren A - 1. Variante**

Beim ersten Reaktionsschritt [A] dieser Variante werden die Acetylenverbindungen (IV) mit den Brombenzaldehyden (V) in Lösungsmitteln wie Triethylamin, Acetonitril, Pyridin oder Gemischen davon, vorzugsweise in Triethylamin, in Gegenwart von Kupfer-(I)-Salzen und Palladium-(0)-Verbindungen, vorzugsweise in Gegenwart von Kupfer-(I)-Halogeniden wie beispielsweise Kupferiodid, und bis-(Triphenylphosphan)-Palladium-(II)-chlorid in einem Temperaturbereich von  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $+80^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$  umgesetzt.

Im zweiten Reaktionsschritt [B] wird die Formylverbindung (VI) in Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in basischen Lösungsmitteln wie Triethylamin, Pyridin oder Dimethylformamid, oder in Wasser oder in Gemischen aus den vorstehend genannten Lösungsmitteln unter Verwendung komplexierter Hydride wie beispielsweise Borhydriden oder Aluminiumhydriden, vorzugsweise Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, als Reduktionsmittel in einem Temperaturbereich von  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$ , zu den Hydroxylverbindungen (VII) reduziert.

Im dritten Reaktionsschritt [C] werden die Verbindungen (VII) in inerten Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Xylol oder in Ethern wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder in Ethylacetat, insbesondere bevorzugt in Methanol, in Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren wie Palladium oder Platin in einem Temperaturbereich von  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $+80^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$ , unter einem Druck von 1 bar bis 50 bar, vorzugsweise von 1 bar bis 20 bar hydriert.

Die Schritte B und C können auch in umgekehrter Reihenfolge ausgeführt werden.

Im vierten Schritt [D] werden die hydrierten Verbindungen (VIII) durch Umsetzung mit Bromierungsmitteln wie beispielsweise Phosphortribromid, Sulfonylbromid, Bromwasserstoff oder Tetrabrommethan/Diphenylphosphan in inerten Lösungs-

5 mitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol oder besonders bevorzugt chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$  bromiert. Es können aber auch die entsprechenden Chlorverbindungen verwendet werden, die beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen VIIIa mit  $\text{SOCl}_2$  erhältlich sind.

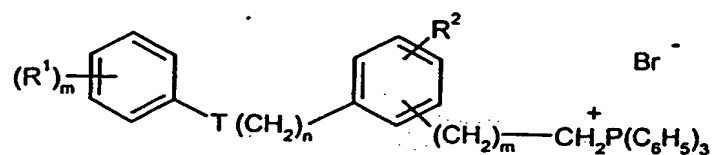
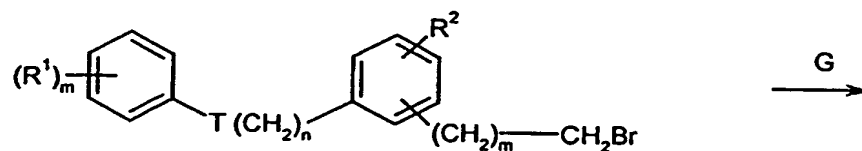
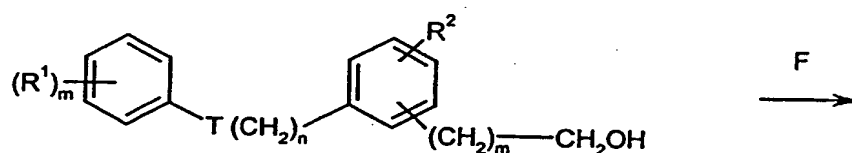
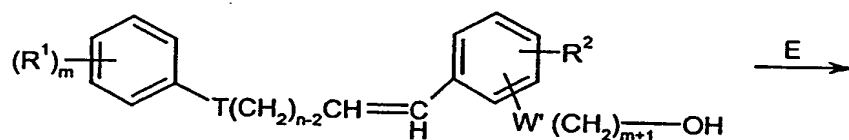
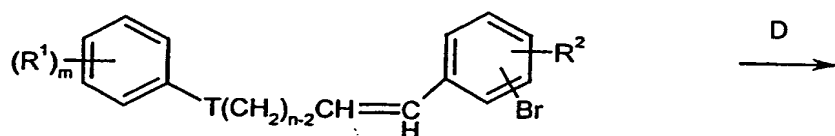
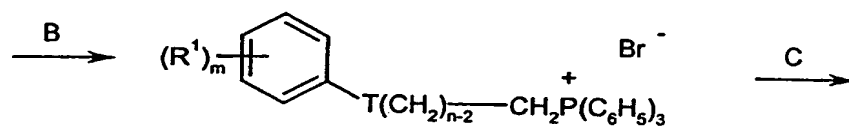
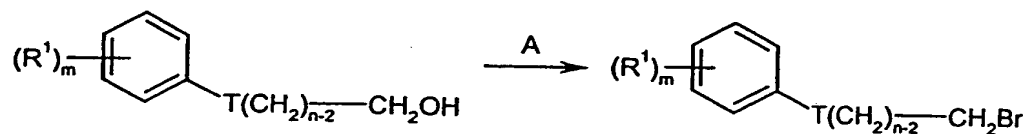
10 Im fünften Reaktionsschritt [E] werden die bromierten oder chlorierten Verbindungen (IX) mit Triphenylphosphan in inerten Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Benzonitril oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder in einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Isopropanol oder ohne Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+200^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+180^{\circ}\text{C}$  unter Darstellung der Phosphoniumsalze (X) umgesetzt.

15 Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V fehlt und T fehlt oder O bedeutet. Bei den Verbindungen der Formeln (IV) bis (X) haben die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert.

20 Die Acetylenverbindungen der Formel (IV) sind beispielsweise durch Umsetzung entsprechender Phenolverbindungen mit  $\omega$ -Halogenalkinen in Gegenwart von Basen erhältlich. Besonders bevorzugt sind hierbei  $\omega$ -Chloralkine wie beispielsweise 5-Chlor-1-pentin. Als Basen können beispielsweise Metallhydride wie Natriumhydrid  
25 verwendet werden. Die als Ausgangsverbindungen einzusetzenden Phenole sind käuflich erhältlich oder durch dem Fachmann bekannte Standardreaktionen darstellbar (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3.Auflage, Wiley, S. 1170 f.). Die Umsetzung zu den Acetylenverbindungen der Formel (IV) kann in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethern, insbesondere Tetrahydrofuran, bei  
30 Temperaturen von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+80^{\circ}\text{C}$  unter Inertgasatmosphäre, beispielsweise Argon durchgeführt werden. In einigen Fällen kann es vorteilhaft sein, Komplexierungs-



mittel wie Hexaphosphorsäuretriamid zuzugeben. Alternativ können die Acetylenverbindungen (IV) durch Umsetzung entsprechender  $\omega$ -Halogenalkylphenylverbindungen, vorzugsweise  $\omega$ -Chloralkylphenylverbindungen, mit Acetyliden wie beispielsweise Natriumacetylid oder Lithiumacetylid unter dem Fachmann bekannten  
5 herkömmlichen Bedingungen erhalten werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3.Auflage, Wiley, S. 429).

Verfahren A - 2. Variante

Im ersten Reaktionsschritt werden die als Ausgangsverbindungen verwendeten Alkohole bromiert, wobei als Bromierungsmittel beispielsweise die Verbindungen eingesetzt werden können, die im Schritt D der 1. Variante des Verfahrens A aufgeführt sind.

5

Die so erhaltenen Bromide werden wie im Schritt E der 1. Variante von Verfahren A mit Triphenylphosphan umgesetzt.

10

Im nächsten Reaktionsschritt wird wie vorstehend erläutert das reaktive Ylid erzeugt und dieses mit einem Brombenzaldehyd mit gewünschtem Substitutionsmuster umgesetzt.

15

20

Aus der so erhaltenen Verbindung können durch Umsetzung mit einer Base, vorzugsweise t-Butyllithium in einem inerten Lösungsmittel (Tetrahydrofuran), bei tiefen Temperaturen und anschließender Zugabe eines entsprechenden Elektrophils wie Paraformaldehyd oder Ethylenoxid die entsprechenden primären Alkohole ( $W'$  ist eine Direktbindung) erhalten werden. Wahlweise können die so erhaltenen Verbindungen mit einem gegebenenfalls geschützten Hydroxyalkin wie dem Tetrahydropyranylether von Propargylalkohol unter den gleichen Bedingungen wie im Verfahrensschritt [A] der 1. Variante von Verfahren A umgesetzt ( $W'$  bedeutet  $C\equiv C$ ) und anschließend durch eine Hydrierung, die analog zu Schritt C der 1. Variante von Verfahren A durchgeführt werden kann, zu den primären Alkoholen umgewandelt werden. Die so erhaltenen primären Alkohole werden analog zur 1. Variante des Verfahrens A in die entsprechenden Phosphoniumsalze überführt.

25

Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V fehlt und T fehlt oder O bedeutet.

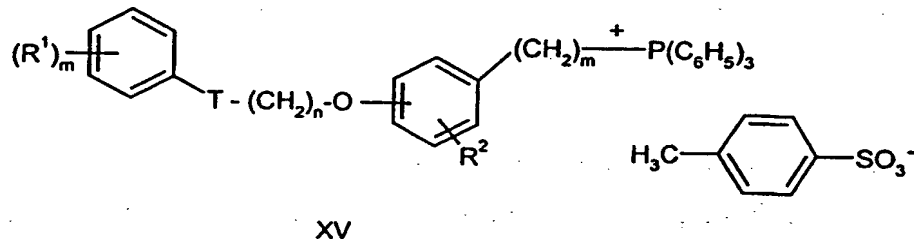
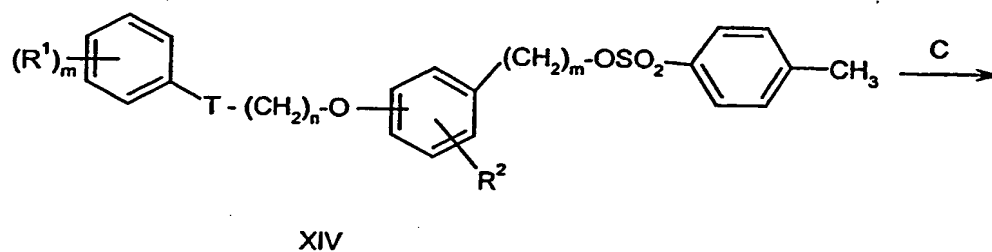
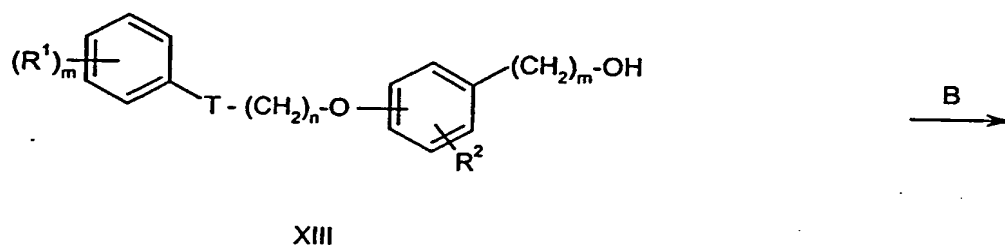
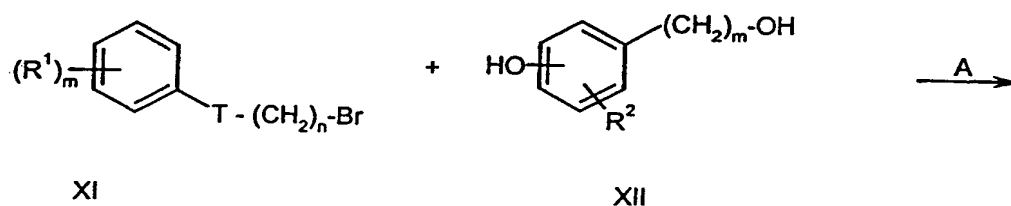
30

Die als Ausgangsverbindungen bei diesem Verfahren verwendeten Hydroxyalkyloxyphenylverbindungen beziehungsweise Hydroxyalkylphenylverbindungen sind

entweder käuflich erhältlich oder durch dem Fachmann bekannte herkömmliche Reaktionen darstellbar.

Bei den im vorstehenden Diagramm aufgeführten Verbindungen haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert.

### Verfahren B – 1. Variante



Im ersten Reaktionsschritt dieser Variante werden die Bromverbindungen (XI) mit den Phenolen (XII) in bevorzugten Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethyloxymethan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, oder Acetonitril oder Ketonen wie beispielsweise Aceton, besonders bevorzugt in Isopropanol, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydroxiden, Carbonaten oder Alkoholaten wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethanolat oder Kalium-t.-butylat in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C umgesetzt.

Im zweiten Schritt [B] werden die Phenylether (XIII) mit Tosylchlorid in inerten Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol, oder chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform oder Methylenchlorid, oder in Ethylacetat, Aceton oder Acetonitril, vorzugsweise in Methylenchlorid, in Gegenwart von Basen wie Triethylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise in Gegenwart von Pyridin, in einem Temperaturbereich von -30°C bis +50°C, vorzugsweise von -10°C bis +30°C umgesetzt.

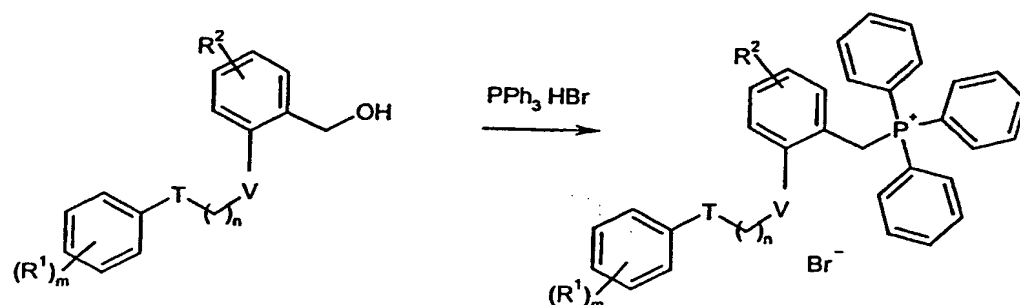
Im dritten Reaktionsschritt [C] werden die Tosylverbindungen (XIV) mit Triphenylphosphan in bevorzugten Lösungsmitteln wie Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Benzol oder Toluol, Benzonitril, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, oder ohne Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Acetonitril, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C unter Erhalt der Phosphoniumsalze (XV) umgesetzt.

Bei den Schritten B und C kann die Hydroxyverbindung XIII auch analog zu den Schritten D und E der ersten Variante des Verfahrens A zunächst in das Bromid und anschließend in das Phosphoniumsalz überführt werden.

Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V für O steht.

### Verfahren B – 2. Variante

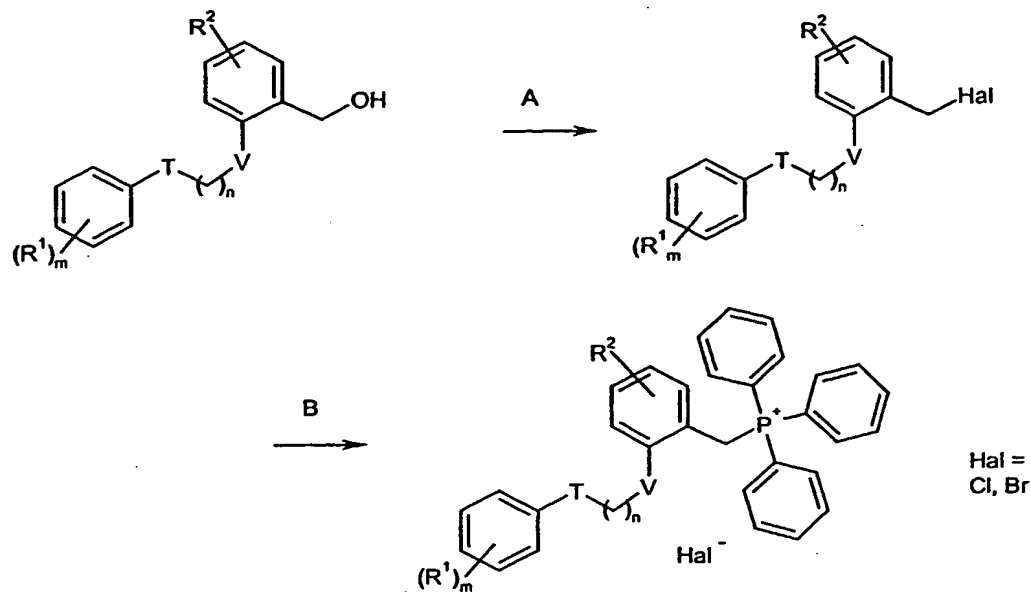
5



Bei dieser Variante werden die entsprechenden Hydroxyalkylphenylverbindungen mit Triphenylphosphoniumhydribromid in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Acetonitril bei einer Temperatur von +30°C bis +100°C, vorzugsweise von +50°C bis +90°C umgesetzt. Die Ausgangsverbindungen können auf herkömmliche Weise erhalten werden. Beispielsweise können für den Fall, dass T fehlt und V gleich O ist, durch Umsetzung einer entsprechenden Halogenalkylphenylverbindung, vorzugsweise einer Chlor- oder Bromalkylphenylverbindung wie beispielsweise Benzylbromid mit einer entsprechenden Phenolverbindung wie beispielsweise 2-Hydroxybenzylalkohol in einem organischen Lösungsmittel wie einem Alkohol, vorzugsweise Isopropanol, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von +30 bis 100°C, vorzugsweise +50 bis 90°C umgesetzt.

20

Bei den in den vorstehenden Diagrammen des Verfahrens B aufgeführten Verbindungen haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert.

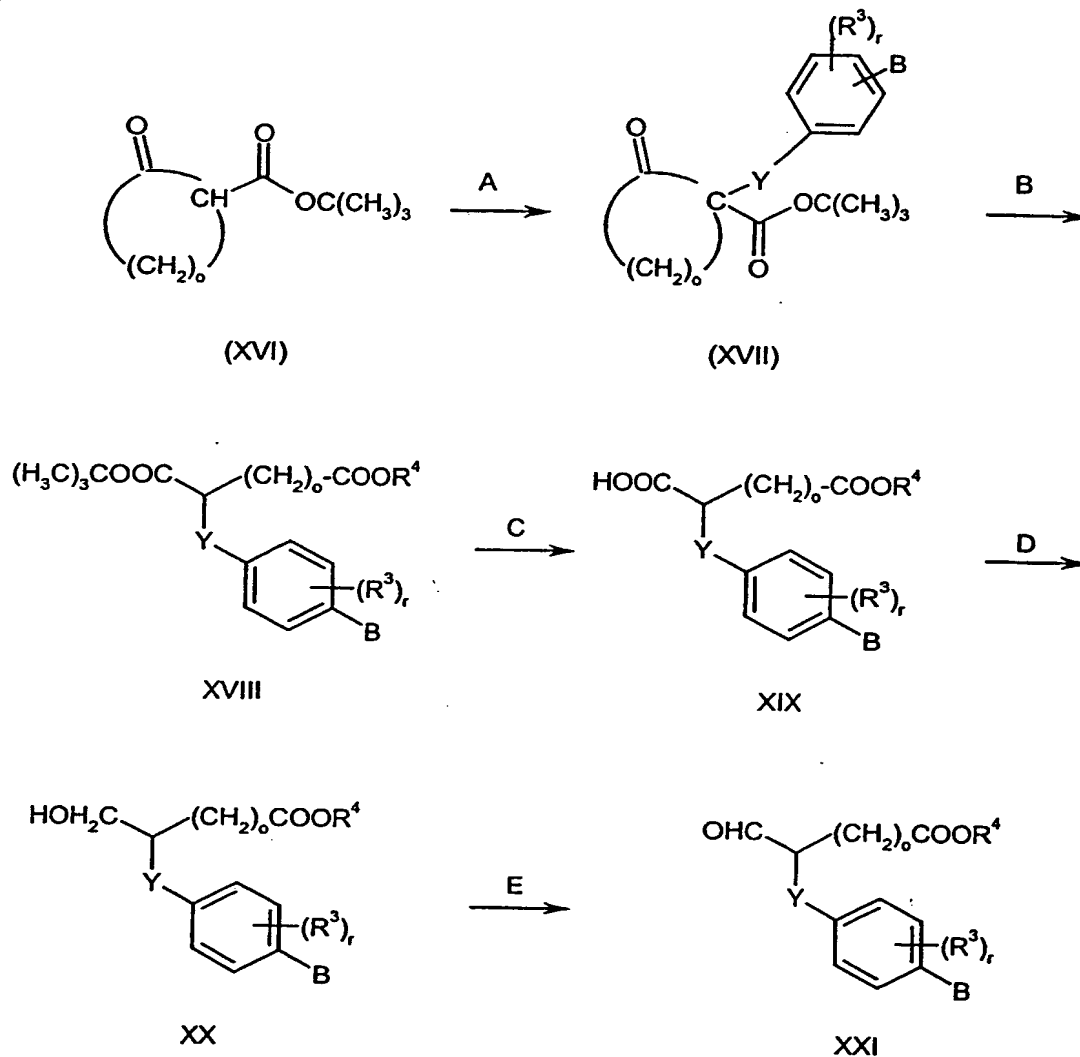
**Verfahren B – 3. Variante**

5 Bei dieser Variante wird der Alkohol zunächst gemäß dem Schritt D des Verfahrens A, Variante I, in ein Halogenid überführt, welches anschließend analog zum Schritt E des Verfahrens A, Variante I, zum gewünschten Phosphoniumsalz umgesetzt werden kann.

10 Bei dieser Variante haben  $R^1$ ,  $R^2$ , T, V und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen.

Die Aldehyde der allgemeinen Formel (II) können in Abhängigkeit der Bedeutungen von X und Y beispielsweise über folgende Verfahren hergestellt werden.

15

Verfahren C

- Im ersten Reaktionsschritt [A] dieser Variante wird das Keton (XVI) (wobei o 3, 4 oder 5 bedeutet) mit 4-Halogenmethylbenzoesäureestern oder 4-Halogensulfonylbenzoesäureestern, wobei der Halogenrest vorzugsweise Chlor oder Brom ist, beziehungsweise den entsprechenden Nitrilen in inerten Lösungsmitteln wie einem Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid, oder Dimethylsulfoxid, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dimethylformamid, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydriden, Amiden oder Alkolaten wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumethylat, Natriumethylat, Kaliummethylat oder Kalium-t.-butylat, besonders bevorzugt



in Gegenwart von Natriumhydrid, in einem Temperaturbereich von  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$  umgesetzt.

5 Im zweiten Reaktionsschritt [B] werden die Ketone (XVII) in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder in Wasser oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dimethylformamid oder Ethanol, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydroxi-  
den, Alkalimetallcarbonaten oder Alkalimetallalkoholaten wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kalium-  
10 ethanolat oder Kalium-t.-butanolat, besonders bevorzugt in Gegenwart von Kalium-t.-butanolat, in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+150^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , unter Erhalt der Verbindungen (XVIII) umgesetzt.

15 Im dritten Reaktionsschritt [C] werden die Verbindungen (XVIII) in Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder in Ethern, beispielsweise Methylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder Carbonsäuren wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Trifluoressigsäure, in Gegenwart von Säuren wie Mineral-  
20 säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder Carbonsäuren, beispielsweise Essigsäure oder Trifluoressigsäure, besonders bevorzugt in Gegenwart von Essigsäure, insbesondere bevorzugt in Gegenwart von Trifluoressigsäure, sowohl als Lösungsmittel als auch als Säure, in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$  unter Erhalt  
25 der Carbonsäuren (XIX) verseift.

Im vierten Schritt [D] werden die Carbonsäuren (XIX) in Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Gemischen da-  
30 von, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, unter Verwendung von Borverbindungen als Reduktionsmittel, beispielsweise Boran oder der Boran-Dimethylsulfid-

Komplex, in einem Temperaturbereich von  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ , unter Erhalt der Hydroxylverbindungen (XX) reduziert.

5 Im fünften Reaktionsschritt [E] werden die Hydroxyverbindungen (XX) in Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder in chlorierten Wasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Dimethylsulfoxid oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dichlormethan, unter Verwendung von Oxidationsmitteln wie Pyridiniumchlorchromat, Chrom-(VI)-Salzen, Dimethylsulfoxid/Pyridin/ $\text{SO}_3$ , katalytischen Mengen von Tetraalkylammoniumperruthenat in Gegenwart von N-Methylmorpholin und Molekularsieb, 10 Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethylamin, besonders bevorzugt unter Verwendung von Pyridiniumchlorchromat, katalytischen Mengen von Tetraalkylammoniumperruthenat in Gegenwart von N-Methylmorpholinoxid und Molekularsieb oder Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethylamin, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin, Diisopropylamin, Pyridin oder Dimethylamino- 15 pyridin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Triethylamin, in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ , unter Erhalt der Aldehyde (XXI) oxidiert.

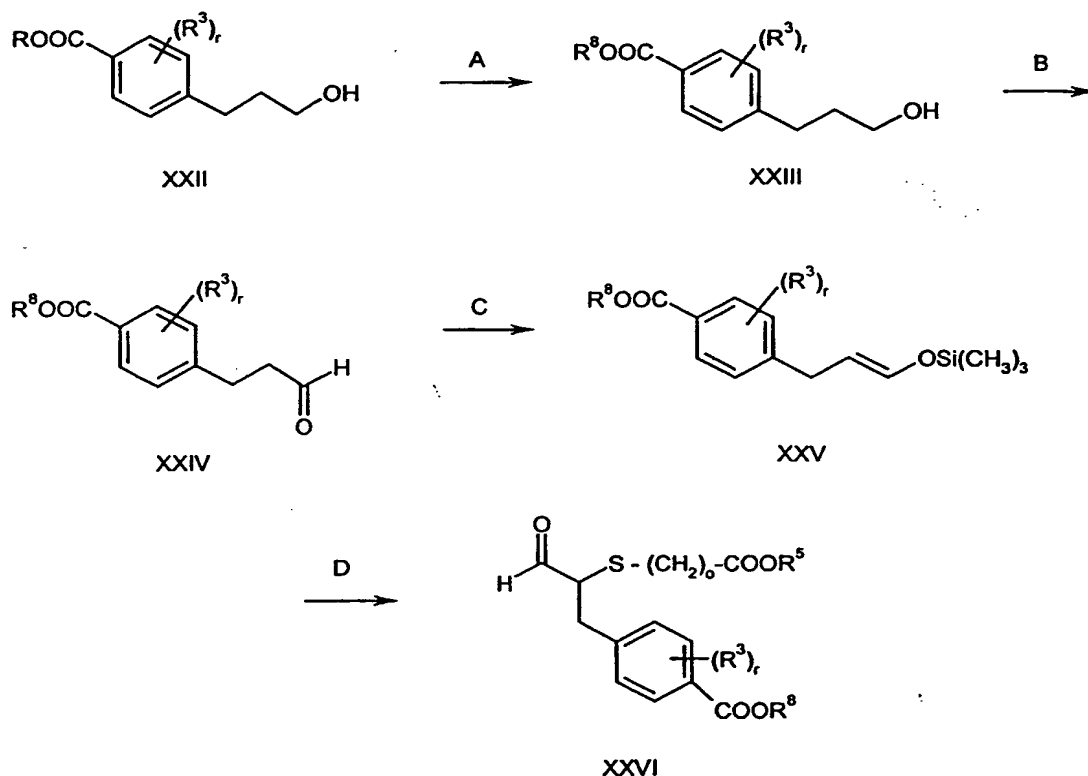
20 Die cyclischen Ketone (XVI) sind entweder käuflich oder auf dem Fachmann bekannten herkömmlichen Wegen, beispielsweise durch Dieckmann-Kondensation der entsprechenden Carbonsäuredieester darstellbar.

25 Die mit den Ketonen (XVI) umzusetzenden 4-Chlormethylbenzoesäureester oder 4-Chlorsulphenylbenzoesäureester bzw. die entsprechenden Nitrile sind entweder käuflich oder auf dem Fachmann bekannten herkömmlichen Wegen darstellbar.

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens C aufgeführten Verbindungen haben die Reste  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , o, r und Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 30 definiert.

Mit dem Verfahren C können Aldehyde (II) hergestellt werden, bei denen X für  $-\text{CH}_2-$ , Y für  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{S}-$ , o für 3, 4 oder 5, A für  $\text{COOR}^4$  und B für  $\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{OOR}^9$ ,  $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$  oder  $\text{COOR}^8$  steht.

## 5 Verfahren D



- Im ersten Reaktionsschritt [A] dieser Variante wird das Benzoesäure-Gemisch (XXII) in Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder in Wasser oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Methanol, in Gegenwart von Säuren, wie Mineralsäuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder in Carbonsäuren, wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder besonders bevorzugt in Gegenwart von Thionylchlorid, in einem Temperaturbereich von  $-40^\circ\text{C}$  bis  $+60^\circ\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+40^\circ\text{C}$ , in die Ester (XXIII) überführt.

Im zweiten Reaktionsschritt [B] werden die Ester (XXIII) in Lösungsmitteln wie einem Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in Dimethylsulfoxid, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Methylenchlorid, unter Verwendung von Oxidationsmitteln wie Brom-(VI)-Salzen, Pyridiniumchlorchromat, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid oder Dimethylsulfoxid/Pyridin/SO<sub>3</sub>, besonders bevorzugt unter Verwendung von Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid, als Oxidationsmittel in Gegenwart von Basen wie Triethylamin, Diisopropylamin, Pyridin, oder Dimethylaminopyridin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Triethylamin, in einem Temperaturbereich von -80°C bis +40°C, besonders bevorzugt von -60°C bis +20°C, analog dem Schritt E in Verfahren C zu den Aldehyden (XXIV) oxidiert.

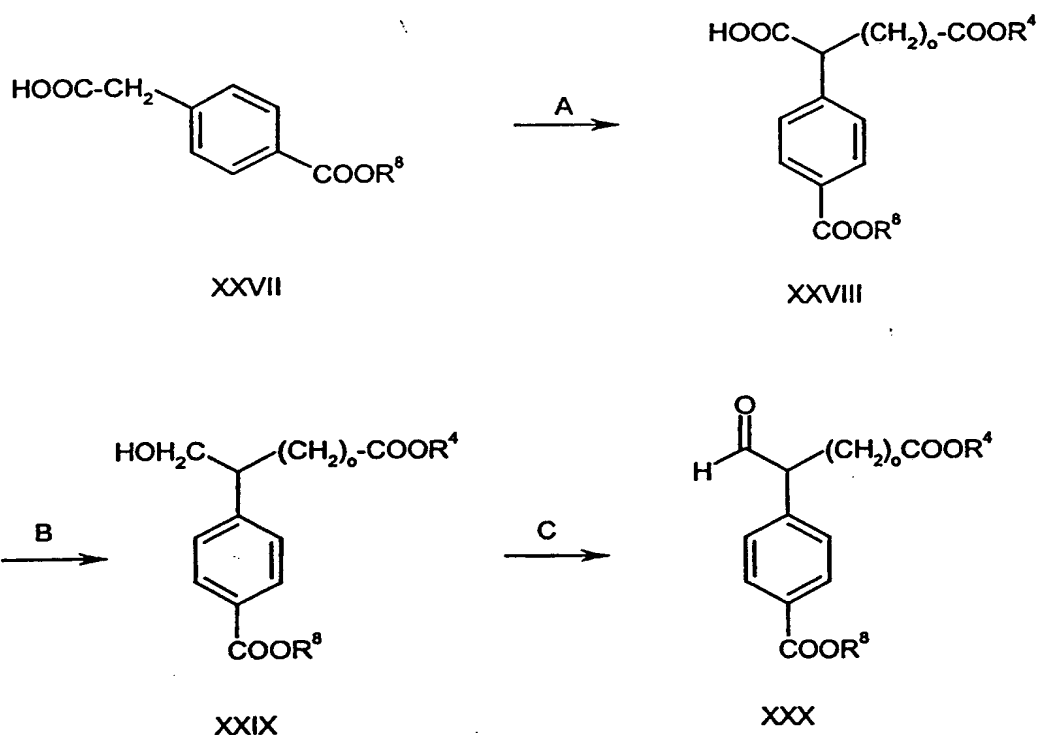
Im dritten Reaktionsschritt [C] werden die Aldehyde (XXIV) in Lösungsmitteln wie Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol, oder in Dimethylsulfoxid oder in Amiden wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriämid, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dimethylformamid, in Gegenwart von Basen wie Triethylamin, Diisopropylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Triethylamin, in einem Temperaturbereich von 0°C - +200°C, besonders bevorzugt von +20°C bis +180°C, mit Trimethylsilylchlorid oder -triflat in die Siliciumverbindungen (XXV) überführt.

Im vierten Reaktionsschritt [D] werden diese Siliciumverbindungen (XXV) mit 4,4'-Dithiodibutyräuredimethylester oder 3,3'-Dithiodipropansäuredimethylester in Gegenwart von Sulfurylchlorid oder Chlor oder Brom in wie einem Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Ethylenchlorid, gegebenenfalls in der Gegenwart von Basen wie Triethylamin oder Diisopropylamin oder Pyridin, in einem Temperaturbereich von -80°C bis +20°C, besonders bevorzugt von -70°C bis +0°C in die Aldehyde (XXVI) überführt.

Mit dieser Variante können Verbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden, bei denen X für S und vorzugsweise Y für CH<sub>2</sub> und o für 2 oder 3 steht.

- 5 Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens D aufgeführten Verbindungen haben die Reste R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, r und o die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert. Der Rest R bedeutet irgendeine herkömmliche alkoholische Komponente eines Esters.
- 10 Die Benzoessäureester der Formel (XXII) sind auf dem Fachmann bekannten herkömmlichen Wegen darstellbar oder käuflich.

#### Verfahren E



- 15 Bei dieser Variante wird das Benzoessäurederivat (XXVII) in Lösungsmitteln wie Äthern, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylenglykolmonomethylether oder Diethylenglykoldiethylether oder in Amiden wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, in 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on

oder 1,3-Dimethyltetrahydropyridin-2-on oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Organometallverbindungen als Base, beispielsweise organischen Lithium-, Natrium- oder Kaliumverbindungen, besonders bevorzugt Butyllithium, Methyllithium, Phenyllithium, Natriumnaphtalid, Kaliumnaphtalid, Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumhexamethyldisilazan, insbesondere  
5 bevorzugt in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid, in einem Temperaturbereich von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $-50^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ , zu den Verbindungen (XXVIII) umgesetzt, welche anschließend in einem zweiten Reaktionsschritt [B] in Lösungsmitteln wie einem Ether, beispielsweise Dimethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, unter Verwendung von Boranen als Reduktionsmittel, vorzugsweise unter Verwendung von Boran oder dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem  
10 Temperaturbereich von  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ , zu den Hydroxyverbindungen (XXIX) reduziert werden.

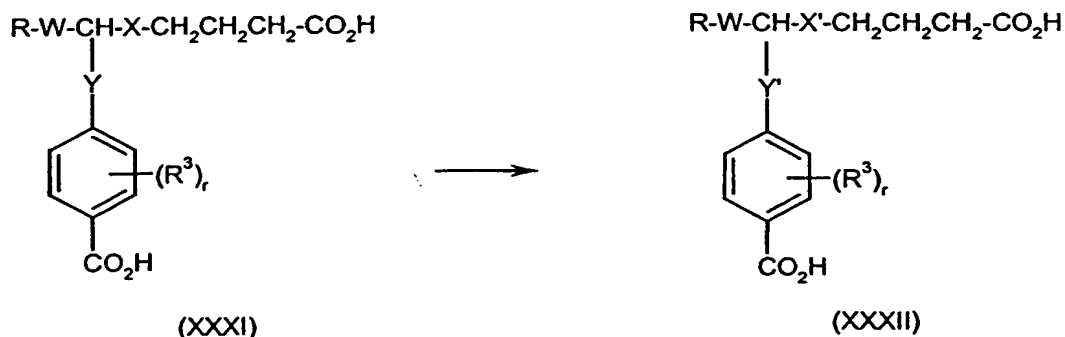
Im dritten Reaktionsschritt [C] werden die Hydroxyverbindungen (XXIX) in Lösungsmitteln wie einem Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder Dimethylsulfoxid, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in  
20 Dichlormethan unter Verwendung von Oxidationsmitteln wie Chrom-(VI)-Salzen, Pyridiniumchlorchromat, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid oder Dimethylsulfoxid/Pyridin/ $\text{SO}_3$ , besonders bevorzugt Pyridiniumchlorchromat, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin, Diisopropylamin oder Pyridin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Triethylamin, in einem Temperaturbereich von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-60^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ , analog dem Schritt E in Verfahren C zu den Aldehyden (XXX) oxidiert. Die Benzoesäurederivate der Formel (XXVII) sind  
25 käuflich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise erhältlich.

Mit dieser Variante können Verbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden, bei denen X für CH<sub>2</sub> und vorzugsweise Y für eine Direktbindung und o für 3 oder 4 steht.

- 5 Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens E aufgeführten Verbindungen haben die Reste R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> und o die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert, wobei jedoch R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> nicht COOH sein dürfen.

### Verfahren F und G

10



- Bei dieser Variante wird die Säure (XXXI) in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Wasser, Aceton oder Acetonitril mit einem Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid, Salpetersäure, Persäuren, Sauerstoff, Ozon, organischen Persäuren, Kaliumpermanganat, Kaliumpersulfat, Natriumhypochlorit, hypochlorigen Säuren, Rutheniumtetroxid, Stickoxiden, anodischer Oxidation oder mit einem speziellen Gemisch wie Ozon in einem normalen Temperaturbereich von -20°C bis +30°C umgesetzt, obwohl für wenig reaktive Substanzen sogar tiefere Temperaturbereiche (-78°C) notwendig sein können. Das Produkt dieses Verfahrens ist das Sulfon (XXXII).

20

Mit dieser Variante können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden, bei denen X für CH<sub>2</sub> oder eine Direktbindung und Y für SO oder SO<sub>2</sub> oder X für SO oder SO<sub>2</sub> und Y für CH<sub>2</sub> oder eine Direktbindung steht.

25

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens F aufgeführten Verbindungen haben die Reste R<sup>3</sup>, W, X und Y sowie r die gleichen Bedeutungen wie in

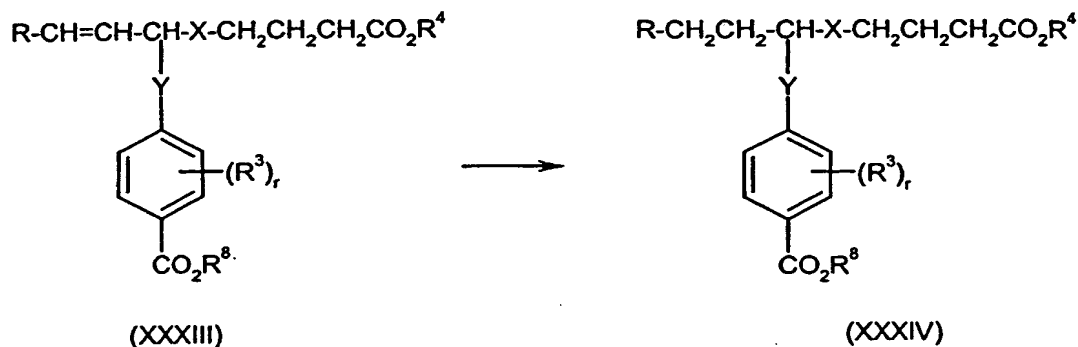
Anspruch 3 definiert. X' und Y' stehen für beim dem Verfahren F gegebenenfalls veränderte Reste X und Y (d.h. für SO<sub>2</sub>). R steht für den Rest der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

5     **Verfahren G**

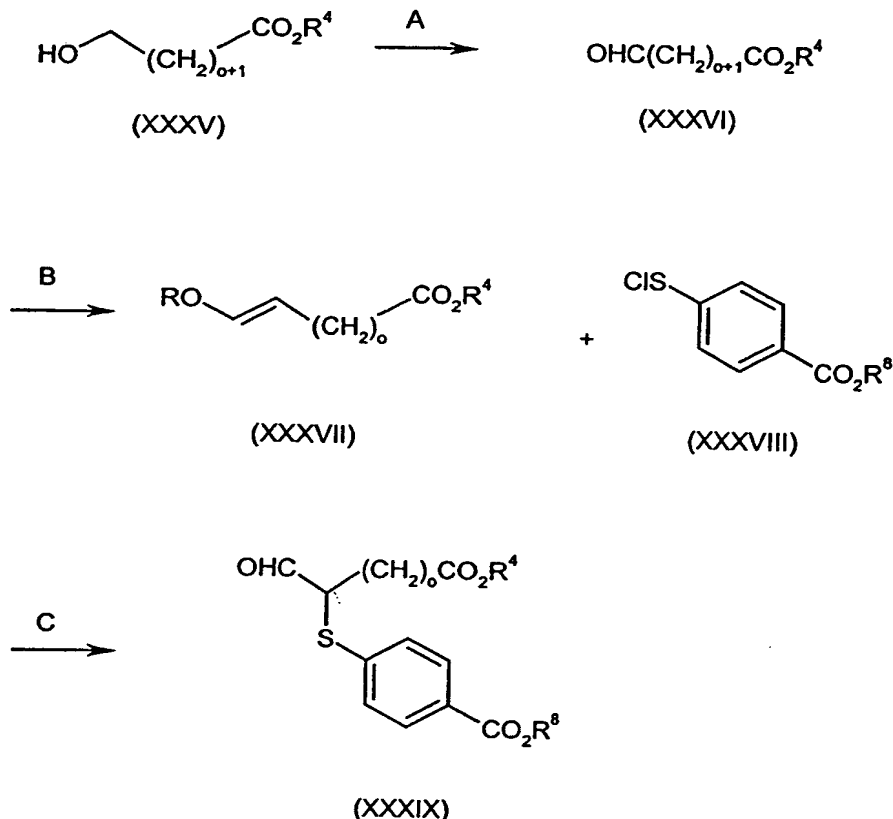
Bei dieser Variante wird die Säure (XXXI) wie in Variante F/G umgesetzt, jedoch unter Einsatz geringerer Mengen an Oxidationsmitteln und/oder bei tieferer Temperatur oder mit Oxidationsmitteln wie Hydroperoxiden, Mangandioxid, Selen-  
10     dioxid, Persäuren, Chromsäure oder Iodosobenzol. Das Produkt dieses Verfahrens ist das Sulfoxid (XXXII).

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens F aufgeführten Verbindungen haben die Reste R<sup>3</sup>, W, X und Y sowie r die gleichen Bedeutungen wie in An-  
15     spruch 3 definiert. X' und Y' stehen für beim dem Verfahren G gegebenenfalls veränderte Reste X und Y (d.h. für SO). R steht für den Rest der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).



**Verfahren H**

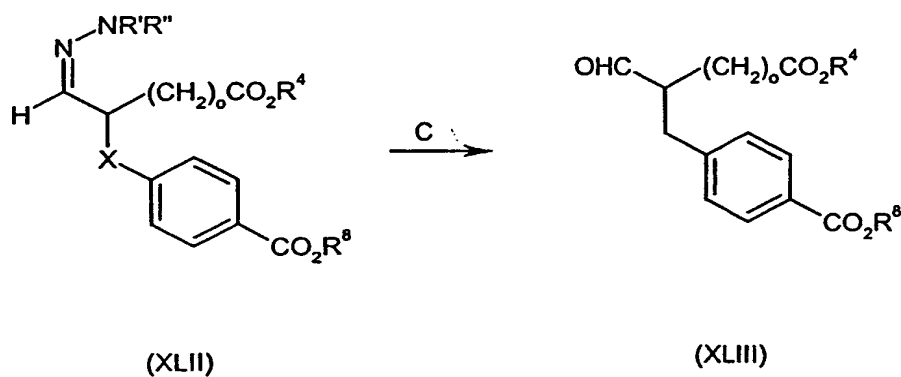
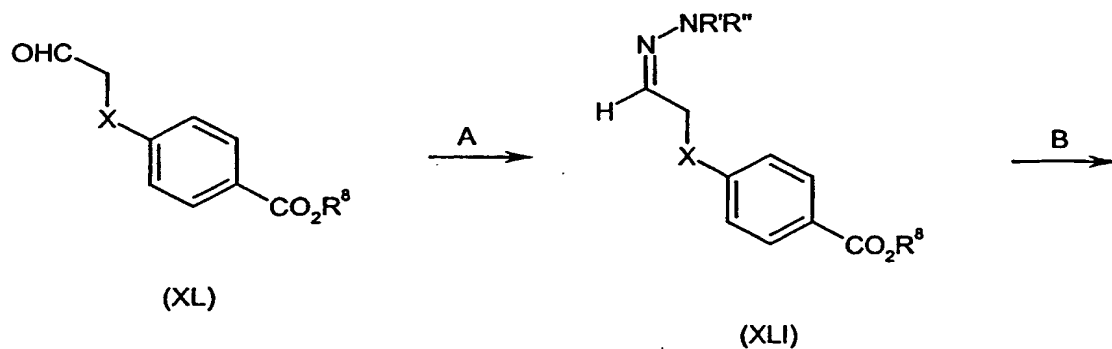
- Bei diesem Verfahren wird die Säure (XXXIII) in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Wasser, Benzol, Toluol, Ethern wie Dimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Estern wie Ethylacetat, oder in Kohlenwasserstoffen wie Hexan, oder in Aminen wie Triethylamin oder in Ammoniak mit einem Reduktionsmittel wie Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators wie den Oxiden oder löslichen Komplexen von Palladium, Platin, Ruthenium oder Nickel, oder mit einem Metall wie Lithium oder Natrium, oder mit Hydrazin oder Arylaralkoxy-substituierten Hydrazinen umgesetzt. Das Produkt dieser Reaktion ist die Säure (XXXIV), worin W der allgemeinen Formel (I)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  bedeutet. Der normale Temperaturbereich für dieses Verfahrens beträgt  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+30^\circ\text{C}$ .
- Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens H aufgeführten Verbindungen haben  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^8$ , X, r und Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert. R steht für den Rest der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R einen Arylrest, aber keine Doppelbindung enthalten darf.

Verfahren I

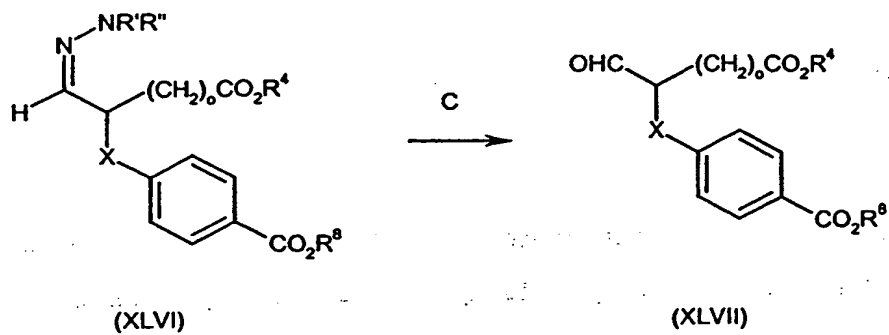
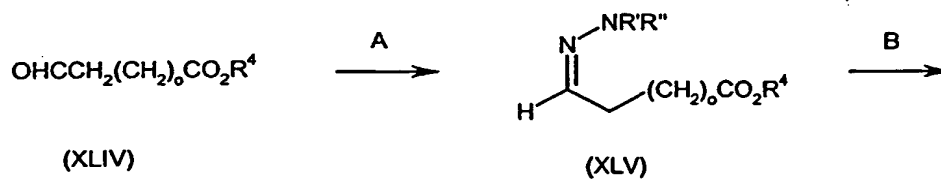
5 Diese Verfahrensvariante ist analog zu Verfahren D und stellt eine Alternative zum Verfahren C für den Fall dar, dass Y=S ist. Jedoch ist es im Gegensatz zum Verfahren C auch für Verbindungen anwendbar, bei denen o nicht 3, 4 oder 5 ist, sondern für eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht.

Die drei Schritte sind wie folgt:

- 10 [A] entspricht Schritt E des Verfahrens C.
- [B] entspricht Schritt C des Verfahrens D, wobei R Trimethylsilyl bedeutet. Wahlweise kann R für Alkyl, beispielsweise Methyl, stehen und wird Schritt B durch Zugabe des Aldehyds zu einer Lösung des Alkoxymethylenylids durchgeführt (hierbei wird o um 1 erhöht). Letzteres wird wie vorstehend beschrieben aus einem Alkoxymethylentriphenylphosphoniumsalz erzeugt.
- 15 [C] entspricht Schritt D des Verfahrens D.

Verfahren J und Verfahren K

5



Diese zwei Varianten eines Verfahrens ermöglichen zwei Wege zu den Aldehyden XLIII oder XLVII.

5 Der Schritt A ist bei beiden Verfahren identisch und besteht in der Umsetzung eines Aldehyds XL oder XLIV mit einem Dialkylaminohydrazin wie Dimethylhydrazin ( $R'=R''=\text{Alkyl}$ ) (E.J. Corey und D. Enders, Chem. Ber., 111, 1337, 1363 (1978)) oder (R)- oder (S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin ( $R'$  und  $R''$  stellen zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (S)-2-Methoxy-  
10 pyrrolidinrest dar) (D. Enders et al., Org. Syn. 65, 183 (1987)). Die Verwendung dieser chiralen Hydrazine (RAMP oder SAMP), führt dazu, dass der nachfolgende Schritt praktisch vollständig diastereoselektiv durchgeführt werden kann, so dass das Produkt des Schrittes B ein einziges Diastereomer sein kann. Dadurch wird die Notwendigkeit umgangen, die Produkte wie XLIII oder XLVII auf andere Weise aufzutrennen. Schritt A wird am besten durchgeführt, indem der Aldehyd und das  
15 Hydrazin in Abwesenheit eines Lösungsmittels vermischt und auf 60 bis 70°C für einen geeigneten Zeitraum (einen Tag) unter einer Inertatmosphäre (z.B. unter Stickstoff oder Argon, vorzugsweise unter Argon) erhitzt werden.

20 Schritt B wird in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether oder Tetrahydrofuran bei verminderter Temperatur, vorzugsweise bei 0°C, mit einer organometallischen Base wie Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid und anschließender Zugabe eines entsprechenden Elektrophils ( $R^4\text{OOC}(\text{CH}_2)_6\text{Hal}$ ,  $R^8\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Hal}$  oder  $R^8\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$ ) durchgeführt, wodurch das alkylierte Produkt XLII oder XLVI erhalten wird.

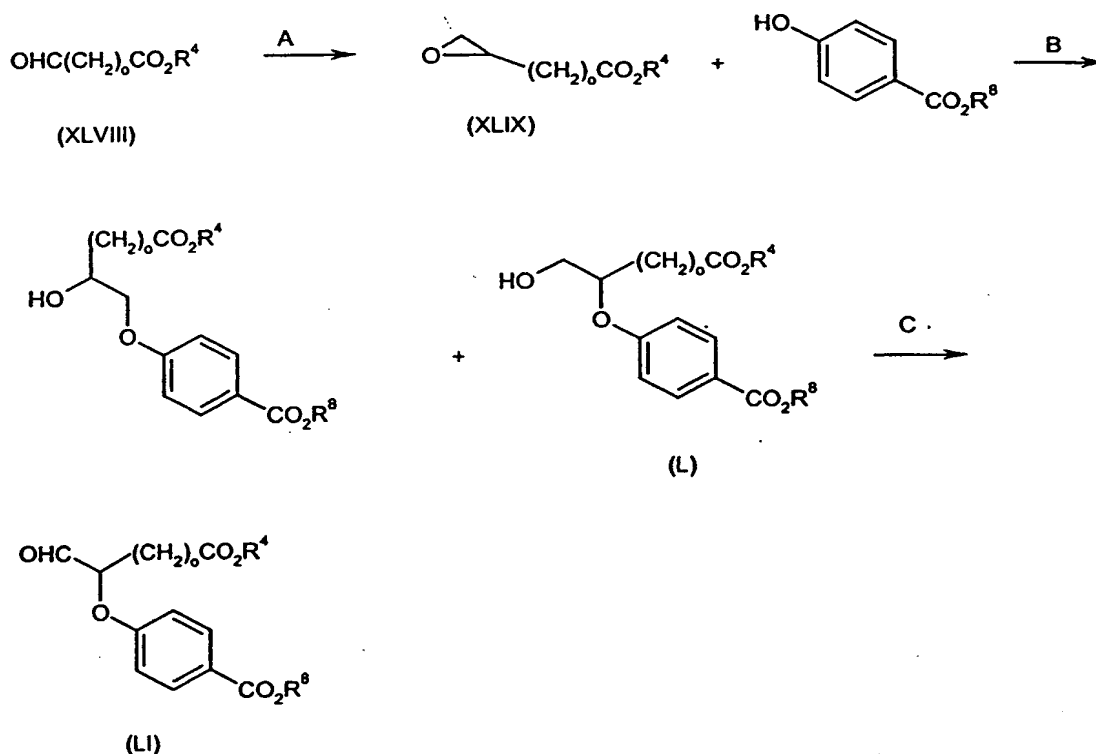
25 Schritt C besteht in einer oxidativen Spaltung der Hydrazone zu den Aldehyden XLIII oder XLVII unter Verwendung von beispielsweise Ozon in einem Lösungsmittel (Dichlormethan) bei tiefen Temperaturen (-78°C) (für den Fall, dass die chiralen Hydrazone verwendet wurden). Die Dimethylhydrazone können mit  
30 Natriumperiodat in wässriger Lösung oder durch Methylierung mit Methyljodid und

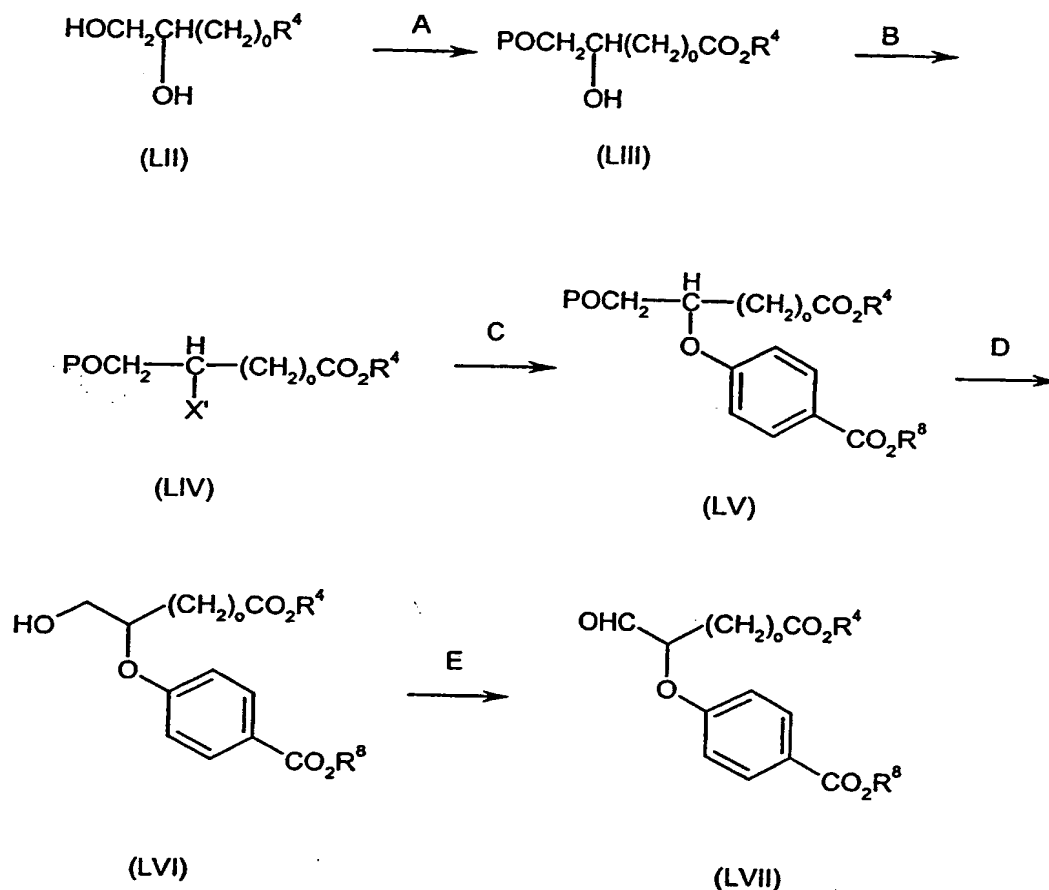
anschließender Zugabe einer Säure (beispielsweise einer Mineralsäure wie Salzsäure) gespalten werden.

- 5 Mit dieser Variante können Verbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden, bei denen X für S, CH<sub>2</sub> oder im Fall der Variante J eine Direktbindung und Y für eine Direktbindung steht.

- 10 Bei den in dem vorstehenden Diagramm der Verfahren J und K aufgeführten Verbindungen haben die Reste R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, o und X die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert, wobei jedoch R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> nicht COOH sein dürfen.

### Verfahren L



**Verfahren M**

- 5 Diese Verfahren veranschaulichen zwei Wege zur Herstellung eines Aldehyds LI oder LVII mit X=O und Y=Direktbindung.

10 Im ersten Schritt des Verfahrens L wird die Verbindung XLVIII mit Sulfonium-ethylid (E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965)) in einem inerten Lösungsmittel unter Erhalt eines Epoxids XLIX umgesetzt.

15 Das Epoxid erfährt durch Umsetzung mit einem Phenol in einem Lösungsmittel wie Methanol eine nukleophile Ringöffnung, wodurch zwei Regioisomere erhalten werden, von denen das gewünschte Isomer L auf einfache Weise chromatographisch erhalten werden kann. Die Ausbeute und das Verhältnis der zwei Isomeren kann

durch Variation des Lösungsmittels und durch Verwendung von Katalysatoren verändert werden.

5 Schritt C ist eine einfache Oxidation, wie sie bereits im Schritt C des Verfahrens E ausführlich beschrieben wurde.

10 Wahlweise kann im Verfahren M ein Diol LII durch herkömmliche Schutzgruppentechnik an der primären Hydroxylgruppe geschützt und in einen Tetrahydropyranylether ( $P=2\text{-Tetrahydropyranyl}$ ), t-Butyldimethylsilylether ( $P=\text{SiMe}_2\text{t-Bu}$ ) oder t-Butyldiphenylsilylether ( $P=\text{SiPh}_2\text{t-Bu}$ ) LIII überführt werden, dessen sekundäre Hydroxylgruppe nicht geschützt ist.

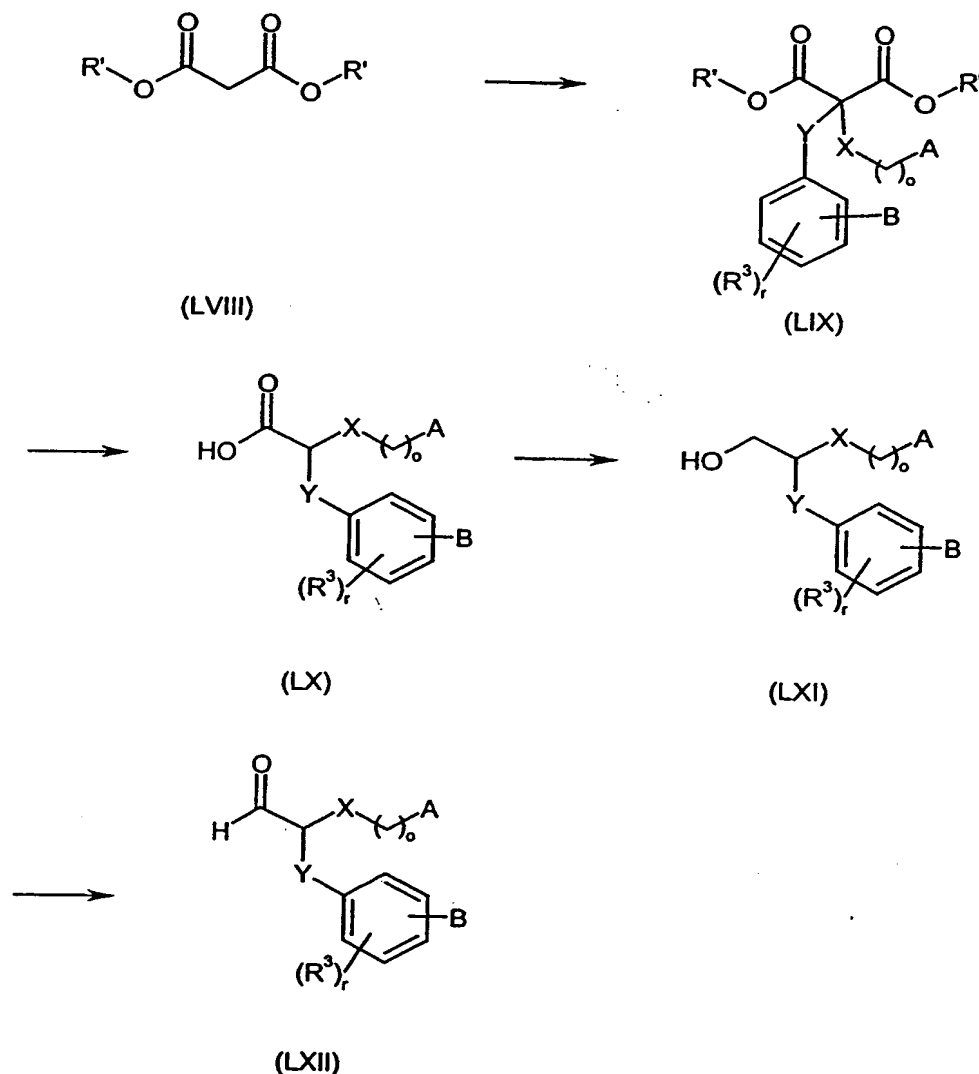
15 Der Schritt B dieses Verfahrens beinhaltet die Umwandlung der freien Hydroxylgruppe in eine herkömmliche Abgangsgruppe  $X'$  wie beispielsweise eine Tosylgruppe oder einen Halogenidrest, vorzugsweise einen Brom- oder Iodrest, auf bereits in vorstehenden Verfahren beschriebenen üblichen Wegen.

20 Im Schritt C wird im wesentlichen wie in Schritt A des Verfahrens B beschrieben die Abgangsgruppe  $X'$  durch eine Phenoxygruppe ersetzt.

In Schritt D wird die Schutzgruppe P selektiv durch ein entsprechendes herkömmliches Verfahren aus dem Stand der Technik entfernt.

25 Schritt E ist eine einfache, bereits vorstehend beschriebene Oxidation.

Bei den in dem vorstehenden Diagramm der Verfahren L und M aufgeführten Verbindungen haben die Reste  $R^4$ ,  $R^8$  und o die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert, wobei jedoch  $R^4$  und  $R^8$  nicht COOH sein dürfen.

**Verfahren N**

- Bei diesem Verfahren wird ein Malonsäurediester (LVIII), wobei als alkoholische Komponente  $R'$  ein Allylrest oder niedere Alkylreste wie Methyl, Ethyl, t-Bu oder ein Benzylrest eingesetzt werden können) durch zwei aufeinanderfolgende Umsetzungen mit entsprechenden Elektrophilen in einen 2,2-disubstituierten Malonsäurediester (LIX) überführt. Beispielsweise kann der Malonsäurediester (LVIII) zunächst in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, DABCO, Kaliumhydroxid, Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid, bevorzugt Natriumhydrid, mit einem entsprechenden Elektrophil wie einem entsprechenden Halogenid, Tosylat, Mesylat oder Triflat, zum Beispiel



einem Halogenid wie  $\omega$ -Chlor- oder  $\omega$ -Bromcarbonsäureester, beispielsweise Bromessigsäuremethylester, in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt werden. In einem zweiten Schritt kann das so erhaltene monsubstituierte Malonsäurediesterderivat durch Umsetzung mit einem entsprechenden Elektrophil wie einem entsprechenden Halogenid, Tosylat, Mesylat oder Triflat, zum Beispiel einem 2-Halogenbenzylderivat wie 2-(Bromomethyl)benzoesäuremethylester, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, DABCO, Kaliumhydroxid, Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid, bevorzugt Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt werden. Die Umsetzungen mit den beiden Elektrophilen können jedoch auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden.

Das so erhaltene 2,2-disubstituierte Malonsäurediesterderivat (LIX) kann durch Reaktion mit einer Säure wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, oder durch Reaktion mit einer Base wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid, oder durch eine Palladium-katalysierte Reaktion wie beispielsweise mit Ameisensäure in Gegenwart eines Pd-Katalysators, vorzugsweise eines Pd(II)-Katalysators wie Palladium-(II)-acetat, und eines Phosphans wie Triphenylphosphan und einer Base wie einem Amin, vorzugsweise Triethylamin, in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Temperaturen von 20 bis 120°C durch Ester-spaltung und anschließende Decarboxylierung bei erhöhten Temperaturen in die Carbonsäurederivate (LX) überführt werden.

Die Carbonsäurederivate (LX) können ihrerseits durch eine Reduktion mit herkömmlichen Reduktionsmitteln wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), Lithiumaluminiumhydrid oder Borhydriden wie Boran in Tetrahydrofuran zu den Alkoholen (LXI) umgesetzt werden.

Die Alkohole (LXI) können schließlich mit herkömmlichen milden Oxidationsmitteln wie Cr-(VI)-Verbindungen wie PDC oder PCC, Kaliumpermanganat, Di-

methylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethylamin (Swern-Oxidation) oder Tetrapropylammoniumper Ruthenat (TPAP) in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholin-oxid und Molsieb oder durch die Dess-Martin-Oxidation zu den Aldehyden (LXII) oxidiert werden.

5

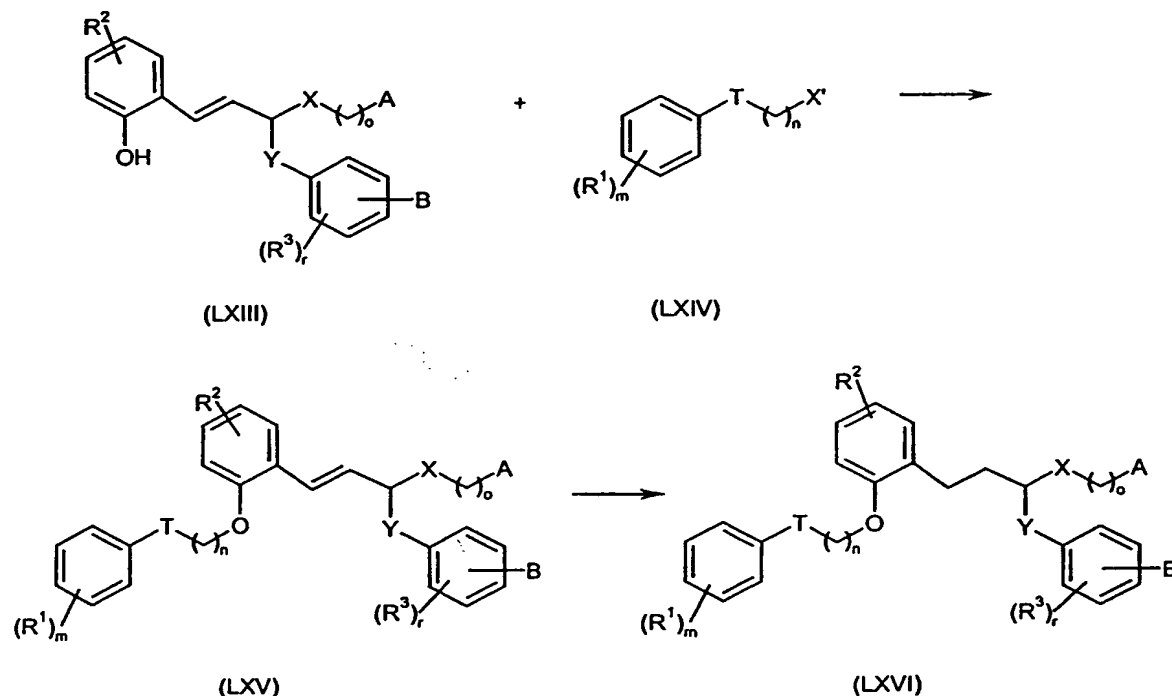
Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens N aufgeführten Verbindungen haben  $R^3$ , A, B, X, Y, r und o die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert wobei jedoch A und B keine freie Carboxylfunktion und X und Y nicht O sein dürfen.

10

### Verfahren O

In den vorstehenden Verfahren wurde die Herstellung  $\beta$ -disubstituierter Aldehyde mit einer p-Alkoxycarbonylgruppe als einem der Substituenten in  $\beta$ -Position beschrieben. Es ist aber selbstverständlich auch möglich, Verbindungen der Formel (II) herzustellen, bei denen der Rest B wie in Anspruch 3 definiert ist und in ortho-, meta- oder para-Position zum Rest Y sitzt. In diesen Fällen erfolgen die vorstehend beschriebenen Umsetzungen anstatt mit einer para-disubstituierten Arylverbindung mit einer entsprechend ortho- oder meta-disubstituierten Verbindung. Die Tetrazolylgruppe (wenn A oder B für Tetrazolyl steht) wird hierbei vorzugsweise durch Verwendung eines entsprechenden monosubstituierten Nitrils und anschließende Umsetzung mit Natriumazid in Gegenwart eines Salzes eines tertiärenamins wie Triethylamin oder Morpholin-Hydrochlorid) in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei erhöhten Temperaturen eingeführt. Amide oder Sulfonamide werden vorzugsweise aus selektiv verseifbaren Estervorstufen dargestellt. Die selektiv freigesetzte Carbonsäuregruppe kann dann mit einem Aryl-, Alkyl- oder Sulfonamid in Gegenwart eines Diimids wie Dicyclohexancarbondiimid in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt werden. Wahlweise kann die selektiv freigesetzte Carbonsäuregruppe beispielsweise durch Umsetzung mit Diphenylposhinsäurechlorid aktiviert und anschließend mit einem entsprechenden Amin zum gewünschten Amid umgesetzt werden.

30

**Verfahren P**

5

Die Verbindungen der Formel (I) können alternativ auch durch Umsetzung entsprechender Aldehyde (II) mit 2-Hydroxybenzyltriphenylphosphoniumverbindungen zunächst zu den Alkenen (LXIII) und anschließenden Aufbau der Seitenkette dargestellt werden. Die einleitende Wittig-Reaktion kann beispielsweise in einer Inertgasatmosphäre wie Argon in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran in Gegenwart einer Base wie n-Butyllithium erfolgen. Die so erhältlichen Verbindungen der Formel (LXIII) können durch Reaktion mit Verbindungen (LXIV), welche eine Abgangsgruppe X' wie beispielsweise ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodat, oder eine Tosylat-, Mesylat- oder Triflatgruppe enthalten, in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat in einem Lösungsmittel wie Acetonitril zu den Verbindungen der Formel (LXV) umgesetzt werden. Die Verbindungen der Formel (LXV) können analog Verfahren H zu Verbindungen der Formel (LXVI) hydriert werden.

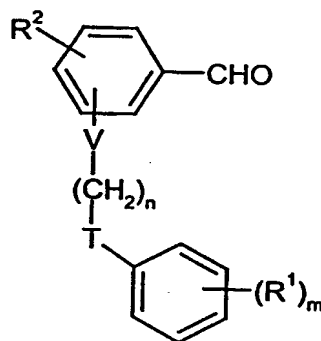
10

15

Insbesondere im Fall, dass an die Verbindung der Formel (LXIII) eine Benzylgruppe angeknüpft werden soll, kann vorzugsweise zunächst die Doppelbindung analog dem Verfahren H hydriert und anschließend die Umsetzung an der freien Hydroxygruppe erfolgen.

Durch dieses Verfahren sind Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V für ein Sauerstoffatom steht.

- 10 Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens P aufgeführten Verbindungen haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, B, T, X, Y, n, m, r und o die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 definiert, wobei jedoch A und B nicht für freie Carboxylfunktionen stehen dürfen.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), bei denen Y für O, S, SO oder  $SO_2$  steht, können über das erfindungsgemäße Verfahren [β] hergestellt werden. Hierbei werden Aldehyde der Formel (i)

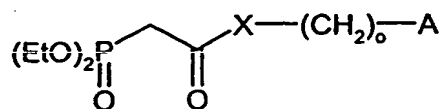


(i)

20 worin

$R^1$ ,  $R^2$ , T, V, m und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosphorverbindungen der Formel (ii)

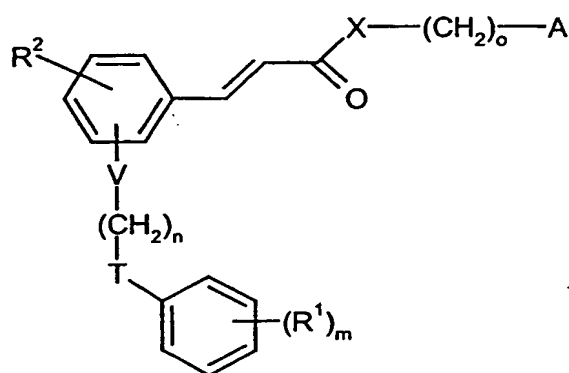


(ii)

worin

5 X, o und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (iii)

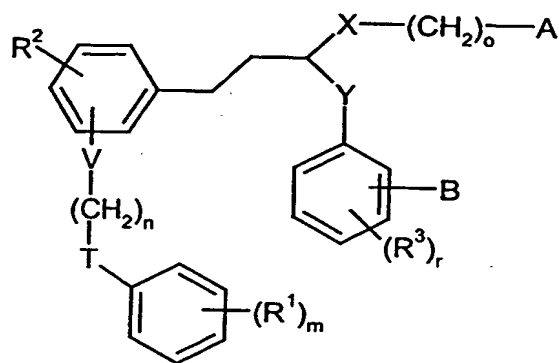


(iii)

10 worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , T, V, m, n, X, o und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt und diese anschließend durch aufeinanderfolgende Reduktion der Alken-  
 15 gruppe und der Carbonylgruppe und anschließende Substitution der durch Reduktion  
 der Carbonylgruppe erzeugten Hydroxygruppe mit Alkoholen oder Thiolen sowie ge-  
 gebenenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfon-  
 verbindungen in Verbindungen der Formel (iv) überführt



(iv)

worin

5  $R^1, R^2, T, V, m, n, X, o, r, A, Y, B$  und  $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Die Aldehyde der Formel (i) sind beispielsweise aus den bei den Verfahren A und B als Zwischenprodukte eingesetzten Alkoholen durch dem Fachmann bekannte herkömmliche Oxidationsreaktionen zugänglich (vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> ed., S. 1057 ff., Wiley).

15 Die Phosphorverbindungen der Formel (ii) können beispielsweise durch Umsetzung von Alkandicarbonsäurederivaten, beispielsweise den entsprechenden Monoestern, mit Phosphonoessigsäurederivaten, beispielsweise den entsprechenden Diestern, hergestellt werden. Möglich ist aber auch die Synthese aus Phosphiten wie beispielsweise Triethylphosphit mit entsprechenden  $\alpha$ -Halogenketonderivaten (Arbuzov-Rkt, vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> ed., S. 848 ff., Wiley).

20 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (i) mit Verbindungen der Formel (ii) erfolgt in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydriden, beispielsweise Natriumhydrid, Alkalimetallalkoholaten, beispielsweise Kalium-t-butylat, oder in Gegenwart von Salzen wie beispielsweise  $MgCl_2$  und Basen wie Aminen, beispielsweise Triethylamin, oder der Hünig-Base. Die Reaktion wird vorzugsweise in organischen

Lösungsmitteln, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erhitzen durchgeführt.

Die so erhaltenen Carbonylverbindungen der Formel (iii) werden nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren zu den entsprechenden Alkoholen reduziert (vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> ed., S. 809 ff., Wiley). Besonders bevorzugt ist die Verwendung von komplexen Metallhydriden wie Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), NaBH<sub>4</sub> oder NaBH<sub>4</sub>/CeCl · 7 H<sub>2</sub>O. Die Reaktion wird vorzugsweise in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Alkoholen wie Methanol unter Kühlung durchgeführt.

Die olefinische Doppelbindung der so erhaltenen Hydroxyverbindungen kann nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hydriert werden (vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> ed., S. 691 ff., Wiley). Bevorzugt ist die Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators wie Pd/C oder Raney-Nickel in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Ethylacetat.

Die Einführung des Restes Y-Ph(R<sup>3</sup>)-B kann auf mehreren Wegen erfolgen. Beispielsweise kann die Hydroxyverbindung unter Mitsunobu-Bedingungen (vgl. O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1-28) mit entsprechenden Alkoholen, Phenolen oder Thiolen umgesetzt werden. Die Hydroxygruppe kann aber auch erst in eine Abgangsgruppe überführt werden, welche anschließend durch entsprechende Alkohole, Phenole oder Thiole in Gegenwart einer Base wie beispielsweise DABCO, Triethylamin, NaH, NaOH, KOH, LDA, Natriumamid oder besonders bevorzugt Kaliumcarbonat substituiert werden kann. Als Abgangsgruppen sind erfindungsgemäß bevorzugt Halogenreste wie Cl, Br oder I, welche durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit beispielsweise SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, PBr<sub>3</sub> usw. einführbar sind, der Tosylatrest, welcher beispielsweise durch Umsetzung mit Tosylchlorid einführbar ist, der Mesylatrest, welcher beispielsweise durch Umsetzung mit MsCl einführbar ist, oder der Triflatrest, welcher durch Umsetzung mit beispielsweise Tf<sub>2</sub>O oder TfCl einführbar ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

10

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

15

20

25

30

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszu-



ständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

5 Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die  
10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.  
15

#### Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und  
20 in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O: 1; MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O: 1,4;  
25 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1,2; NaHCO<sub>3</sub>: 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001 %. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

30

5 Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter dem Einfluß der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5  $\mu$ l. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

10 Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

**Tabelle 1:** Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	$IC_{50}$ (nM)
12	112
13	2600
14	8,7
16	5
23	26
24	6200
34	0,35
35	1,7
40	41
41	2,8
44	7800
60	608

**Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro**

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77:14-23 (1999).

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

**Tabelle 2:** Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Bsp. 16 Konzentration ( $\mu\text{M}$ )	Stimulation (n-fach)				
	Häm-haltige sGC			Häm-freie sGC	
	Basal	+ SNP (0,1 $\mu\text{M}$ )	+ ODQ (10 $\mu\text{M}$ )	Basal	+ ODQ (10 $\mu\text{M}$ )
0	1	15	1	1	1
0,1	4	14	27	11	12
1,0	9	33	52	54	94
10	19	29	88	204	291

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt eine Kombination aus sGC-Stimulator und Natriumnitroprussid (SNP), einem NO-Donor, keine synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von SNP wird nicht potenziert, wie dies bei über einem  
5 Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Stimulatoren zu erwarten wäre. Darüber hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Stimulators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase ODQ nicht blockiert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den neuen Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.

10

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

15

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

20

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

25

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

30

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Er-

gebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

### Beispiele

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich  
5 alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

### Abkürzungen:

RT:	Raumtemperatur
10 EE:	Essigsäureethylester
BABA:	n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6 (50:9:25.15; org. Phase)

### Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

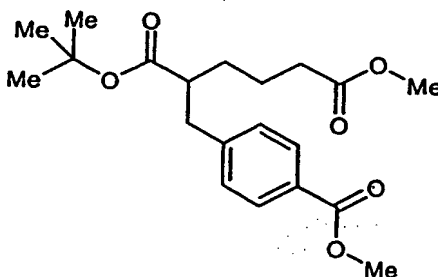
15 T1 E1:	Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
T1 EtOH1:	Toluol - Methanol (1:1)
C1 E1:	Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:1)
C1 E2:	Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:2)

20

### Ausgangsverbindungen

Bsp.I): 5-(4-Methoxycarbonylbenzyl)-6-oxohexansäuremethylester

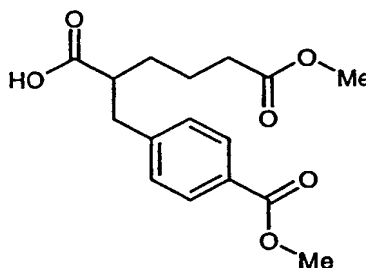
25 Ia) 2-(4-Methoxycarbonylbenzyl)hexan-1,6-disäure-1-tert-butyl-6-methyldiester



4,83 g (30 mmol) 2-Oxocyclopentancarbonsäuretertbutylester (hergestellt analog D. Henderson et al., Synthesis, 1983, 12, 996) werden unter Argon in 30 ml Dimethylformamid gelöst. 1,15 g (30 mmol) Natriumhydrid (60 %-ig ölige Suspension) werden portionsweise bei 0°C zugegeben. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird eine Lösung aus 4,84 g (30 mmol) 4-Chlormethylbenzoesäuremethylester und 4,35 g (35 mmol) Kaliumiodid in 8 ml Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt, und anschließend läßt man auf Raumtemperatur erwärmen. Man gibt 2 ml Methanol zu und rührt bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird mit Natriumthiosulfatlösung, zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 1,24 g (12,9 % d. Th.)

R<sub>f</sub>: 0,52(C1E1)

*Ib) 2-[4-Methoxycarbonylbenzyl]-hexan-1,6-disäure-6-methylester*

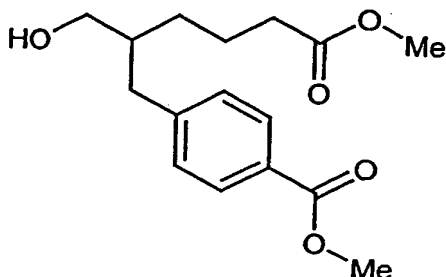


326 mg (0,89 mmol) des t-Butylesters aus Ia) werden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 1N Salzsäure auf pH 4 gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 154 mg (54,0 % d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.90 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H)

*Ic) 6-Hydroxy-5-(4-methoxycarbonylbenzyl)hexansäuremethylester*

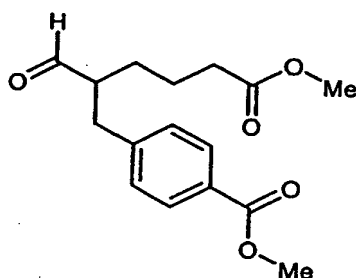


- 5 144 mg (0,49 mmol) der Säure aus Ib) werden unter Argon in 2 ml THF gelöst. Bei -10°C werden langsam 0,6 ml (0,6 mmol) Boranlösung in THF (1M) tropfenweise zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei 0°C gerührt. Nach einer Stunde werden erneut 0,5 ml der Boranlösung zugegeben. Vorsichtig wird gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugetropft und zweimal mit Essigester extrahiert, mit Magnesiumsulfat
- 10 getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 127 mg (92,4% d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.90 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 5H)

- 15 *I): 5-(4-Methoxycarbonylbenzyl)-6-oxohexansäuremethylester*



- 109 mg (0.37 mmol) des Alkohols aus Ic) werden in Dichlormethan gelöst und mit 0,5 g Molsieb 4A (aktiviert 2h bei 125°C im Vakuum) und 65 mg (0,56 mmol) N-Methylmorpholinoxid versetzt. Nach 10 Minuten werden 6,5 mg (0,02 mmol) Tetra-
- 20 propylammoniumperruthenat (TPAP) zugegeben. Nach 40 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt, filtriert, einmal mit Wasser gewaschen,

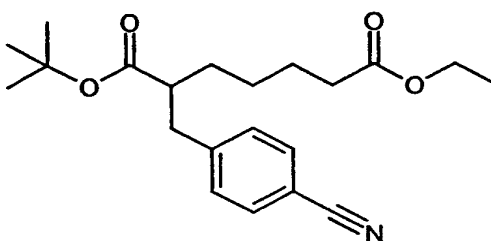


mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Substanz wird mit C2:E1 als Eluent chromatographiert und weiter umgesetzt.

Ausbeute: 34 mg (31,4 % d. Th.)

5 Bsp. II): 6-(4-Cyanbenzyl)-7-oxo-heptansäureethylester

*Ila) 2-(4-Cyanbenzyl)heptan-1,7-disäure-1-tert-butyl-7-ethyldiester*

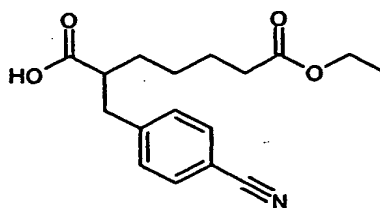


- 10 5,33 g (17,1 mmol) 1-(4-Cyanbenzyl)-2-oxocyclohexancarbonsäure-tert.butylester (hergestellt aus 2-Oxocyclohexancarbonsäuretertbutylester und 4-Cyanbenzylbromid mit Natriumhydrid in Benzol) und 1,91 (17,1 mmol) Kalium-tert.-butylat werden in 50 ml Ethanol gelöst und die Lösung 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, mit 10 g Kieselgel versetzt und einrotiert. Die Substanz wird zur
- 15 Reinigung an 120 g Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063mm) mit C1:E1 1:1 bis Essigester als Eluent chromatographiert.

Ausbeute: 3,00 g (49,1 % d. Th.)

R<sub>f</sub>: 0,69 (EE)

20 *Ilb) 2-(4-Cyanbenzyl)-heptan-1,7-disäure-7-ethylester*



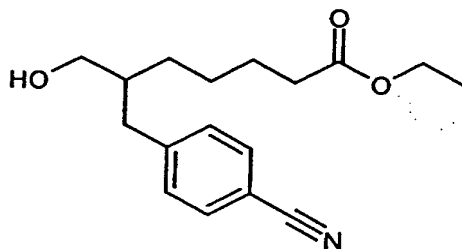
3,00 g (8,34 mmol) des t-Butylesters aus Ila) werden analog Beispiel Ib) umgesetzt. Die Säure wird roh weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3,15 g (roh)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.70 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.20 (q,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (t, 2H), 1.70-1.30 (m, 6H), 1.20 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 3H)

5

*IIc) 6-(4-Cyanbenzyl)-7-hydroxyheptansäureethylester*



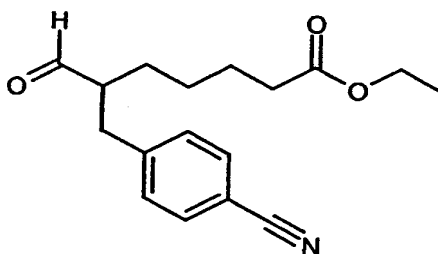
3,15 g der rohen Säure aus IIb) werden analog Beispiel Ic) umgesetzt.

10 Ausbeute: 1,264 g (42,4 % d.Th. über 2 Stufe)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.60 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.10 (q,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.90-1.20 (m, 10H)

*II) 6-(4-Cyanbenzyl)-7-oxo-heptansäureethylester*

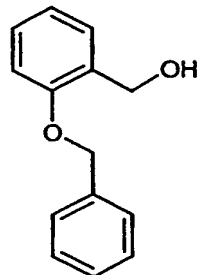
15



1,13 g (3,90 mmol) des Alkohols aus IIc) werden analog Beispiel Id) umgesetzt.

Ausbeute: 0,79 g (70,4 % d.Th)

20  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.60 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.10 (q,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.90-1.20 (m, 9H).

Bsp. III-XVI): Triphenylphosphoniumbenzylsalze*IIIa) 2-Benzylloxybenzylalkohol*

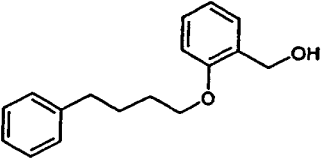
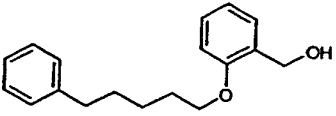
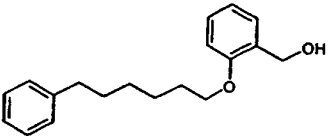
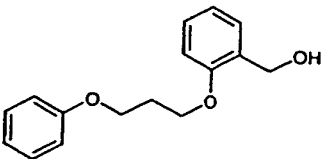
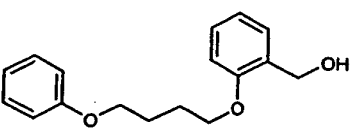
5 13,78 g (80,5 mmol) Benzylbromid, 10,00 g (80,5 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol und 11,13 g (80,5 mmol) Kaliumcarbonat werden in 270 ml 2-Propanol unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Die Suspension wird abgekühlt, in Essigester aufgenommen und mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

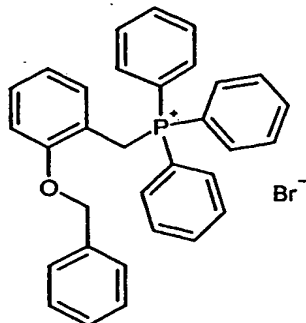
Ausbeute: 15,15 g (87,8 % d. Th.)

10  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, C4E1): 0,14

Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	$R_f$ -Wert
IVa (aus Phenethylbromid)		81,9	0,56(C1E1)
Va (aus Phenylpropylbromid)		99,1	0,57(C1E1)

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	R <sub>f</sub> -Wert
VIa (aus Phenbutyl- bromid)		roh	0,58(C1E1)
VIIa (aus Phenyl- pentylbromid)		59,6	0,57(C1E1)
VIIIa (aus Phenyl- hexylbromid)		33,1	0,61 (C1E1)
IXa (aus 3-Phenoxy- 1-brom-propan)		93,9	0,50 (C1E1)
Xa (aus 4-Phenoxy- 1-brom-butan)		91,3	0,49 (C1E1)

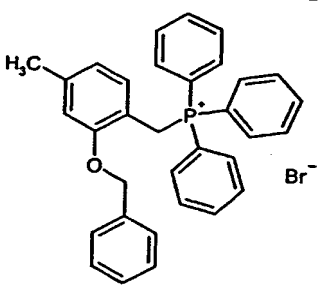
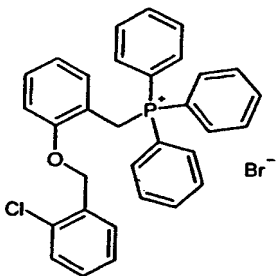
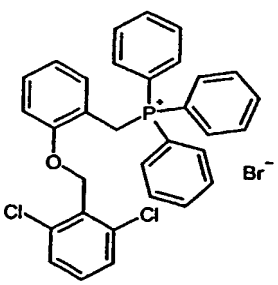
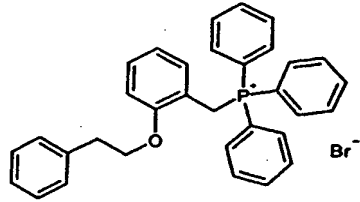
*III) 2-(Benzyloxy)benzyltriphenylphosphoniumbromid*

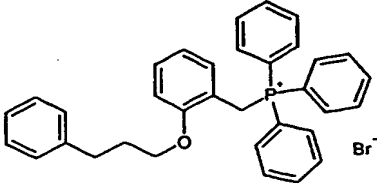
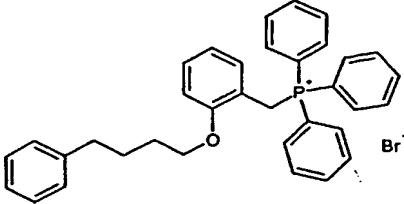
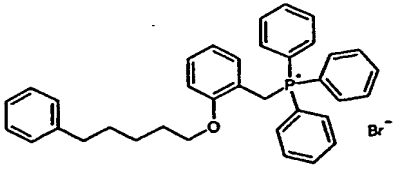
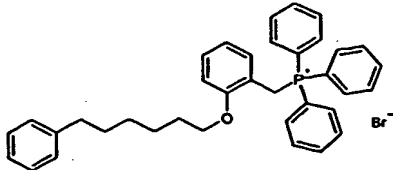
15,15 g (70,7 mmol) des Benzylalkohols IIIa und 21,86 g (63,7 mmol) Triphenyl-  
phosphoniumhydrobromid werden in 240 ml Acetonitril unter Rückfluß 5 Stunden  
erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft, und anschließend wird Di-  
ethylether zugegeben. Das Feststoff wird filtriert und im Vakuum getrocknet.

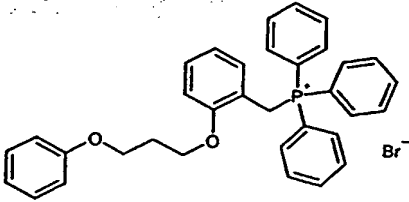
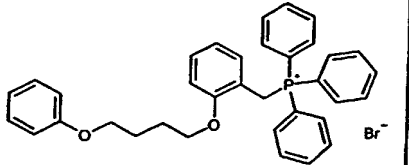
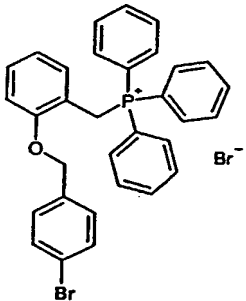
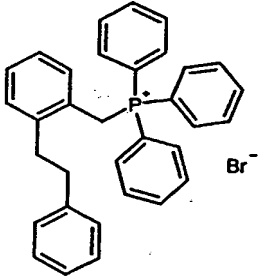
Ausbeute: 32,24 g (84,4 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ): 7.80-6.60 (m, 24H), 5.20 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 2H), 4.40 (s,  
2H)

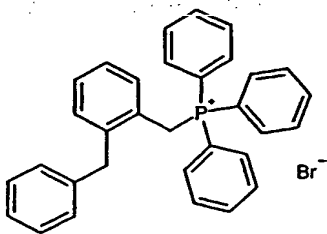
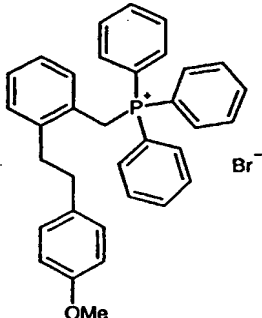
Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Ausbeute	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
IV (analog aus 2-Hydroxy-4-methylbenzylalkohol und Benzylbromid)		86,2	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-7.00 (m, 21H), 6.65 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, J=15Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (d, 3H)
V (analog aus 2-Hydroxybenzylalkohol und 2-Chlorbenzylbromid)		77,8	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 7.80-6.80 (m, 23H), 5.00 (d, J=15Hz, 2H), 4.60 (s, 2H)
VI (analog aus 2-Hydroxybenzylalkohol und 2,6-Dichlorbenzylbromid)		77,4	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-6.80 (m, 22H), 5.25 (d, J=15Hz, 2H), 4.90 (s, 2H)
VII (aus IVa)		74,6	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-7.00 (m, 22H), 6.80 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.20 (d, J=15Hz, 2H), 3.60 (t, 2H), 2.70 (t, 2H)

Beispiel	Formel	Ausbeute	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
VIII (aus Va)		89,9	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-7.10 (m, 22H), 6.80 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.70 (d, J=15Hz, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.70 (m, 2H)
IX (aus VIa)		83,7	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-7.10 (m, 22H), 6.80 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.30 (d, J=15Hz, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H)
X (aus VIIa)		90,9	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-7.10 (m, 22H), 6.65 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.30 (d, J=15Hz, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)
XI (aus VIIIa)		84,0	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 7.80-6.30 (m, 24H), 4.90 (d, J=15Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 8H)

Beispiel	Formel	Ausbeute	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XII (aus IXa)		90,7	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 7.80-6.80 (m, 24H), 5.00 (d, J=15Hz, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 1.75 (m, 2H)
XIII (aus Xa)		93,0	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 7.80-6.80 (m, 24H), 4.90 (d, J=15Hz, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)
XIV (analog aus 2-Hydroxy-benzylalkohol und 4-Brombenzylbromid)		95	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 8.00-6.70 (m, 23H), 5.00 (d, J=15Hz, 2H), 4.60 (s, 2H)
XV (analog aus käuflichem 2-(2-Phenylethyl)-benzylalkohol)		98,6	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 8.00-6.80 (m, 24H), 5.00 (d, J=15Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)

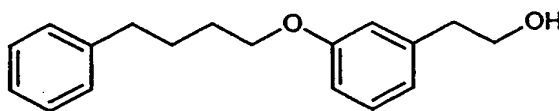


Beispiel	Formel	Ausbeute	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XVI (analog aus käuflichem 2-(2- Benzyl)-benzyl- alkohol)		97,0	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90-6.70 (m, 24H), 5.30 (d, J=15Hz, 2H), 3.20 (s, 2H)
XVII (aus 2-(4- Methoxyphenyl- ethyl)benzoesäure über Reduktion mit LiAlH <sub>4</sub> )		99,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 7.90-6.80 (m, 23H), 4.90 (d, J=15Hz, 2H), 3.70 (s, 3H)

Bsp. XVIII: 3-((4-Phenylbutoxy)phenethyl)triphenylphosphonium-4-methylbenzolsulfonat

5

*XVIIIa:* 2-(3-(4-Phenylbutoxy)phenyl)ethanol

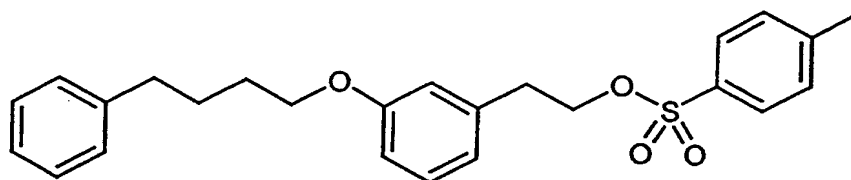


10 10,00 g (70 mmol) 2-(3-Hydroxyphenyl)ethanol, 15,42 g (70 mmol) 4-Phenylbutylbromid und 10,00g (70 mmol) Kaliumcarbonat werden in 45 ml 2-Propanol unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Die Suspension wird abgekühlt, in Essigester aufgenommen und mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

15 Ausbeute: 14,8 g (75,7% d. Th.)

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, C1E1): 0.40

*XVIIIb: 3-(4-Phenylbutoxy)phenethyl-4-methylbenzolsulfonat*



5

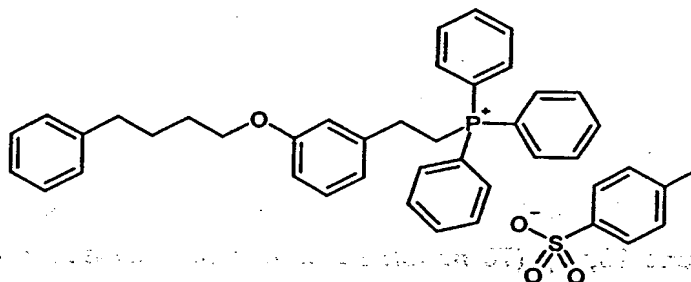
14,47 g (53,5 mmol) 2-(3-(4-Phenylbutoxy))ethanol aus XVIIIa wird in 50 ml und 35 ml Pyridin gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf -10°C abgekühlt, und 12,20 g (64,2 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid werden zugegeben. Es wird 2,5 Stunden bei 0°C gerührt, Essigester und Wasser zugegeben, die Phasen abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit Wasser, zweimal mit 0,5N Salzsäure und einmal mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

10

Ausbeute: 21,59 g (95,0 % d. Th.)

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, C1E1): 0,53

*XVIII: 3-((4-Phenylbutoxy)phenethyl)triphenylphosphonium-4-methylbenzolsulfonat*



21,42 g (50,5 mmol) des Tosylats aus XVIIIb und 13,20 g (50,5 mmol) Triphenylphosphin werden in 150 ml Acetonitril unter Rückfluß 5 Tage erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft.

20

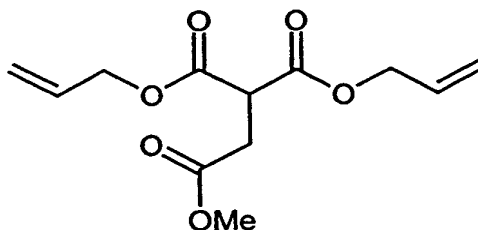
Ausbeute: 34,8 g (100,0 % d. Th.)

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, BABA): 0,52

Bsp. XIX-XXVI : Darstellung von Aldehyden der Formel (II) aus Malonsäureestern

*XIXa: 1,1-Diallyl-2-methyl-1,1,2-ethantricarboxylat*

5



10

Zu einer Lösung von 12,04 g (65,4 mmol) Malonsäurebisallylester in 700 ml trockenem Dioxan wurde bei 5°C 1,18 g (49,03 mmol) Natriumhydrid portionweise zugegeben. Man rührte bis die Gasentwicklung beendet war, ersetzte das Kühlbad durch warmes Wasser (~40°C) und rührte 30 min. Anschließend wurde eine Lösung von 5,00 g (32,7 mmol) Bromessigsäuremethylester in 100 ml Dioxan zugetropft und man rührte bei RT (DC-Kontrolle, Cyclohexan/EE 20:1). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man extrahierte dreimal mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde durch Blitzchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE 10:1) gereinigt.

15

Ausbeute: 6,33 g (75,6 %) einer farblosen Flüssigkeit.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

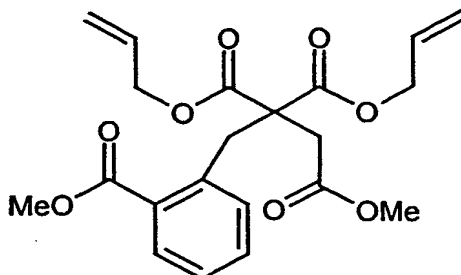
20

δ = 2.94 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 – 4.67 (m, 4H), 5.21 – 5.36 (m, 4H), 5.81 – 5.95 (m, 2H).

Analog wurden unter Verwendung der entsprechenden  $\omega$ -Bromcarbonsäureester hergestellt:

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	$^1\text{H-NMR-Daten}$
XXa		40.1	$^1\text{H NMR (300 MHz, CDCl}_3\text{):}$ $\delta = 1.37 - 1.49$ (m, 2H), $1.58 - 1.78$ (m, 2H), $1.87 - 2.03$ (m, 2H), $2.33$ (t, J = 5.5 Hz, 2H), $3.41$ (t, J = 8.0 Hz, 1H), $3.68$ (s, 3H), $4.60 - 4.68$ (m, 4H), $5.21 - 5.40$ (m, 4H), $5.79 - 6.02$ (m, 2H).
XXIa		82,8	$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{):}$ $\delta = 1.30 - 1.41$ (m, 4H), $1.62$ (quint, J = 7.3 Hz, 2H), $1.92$ (q, J = 7.3 Hz, 2H), $2.29$ (t, J = 7.3 Hz, 2H), $3.39$ (t, J = 7.6 Hz, 1H), $3.66$ (s, 3H), $4.63$ (d, J = 5.6 Hz, 4H), $5.24$ (ddd, J = 10.3 Hz, J = 1.4 Hz, J = 0.9 Hz, 2H), $5.32$ (ddd, J = 17.4 Hz, J = 1.6 Hz, J = 1.4 Hz), 2H), $5.83 - 5.97$ (m, 2H).

*XLXb: 2,2-Diallyl-1-methyl-3-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,1,2-propanetricarboxylat*

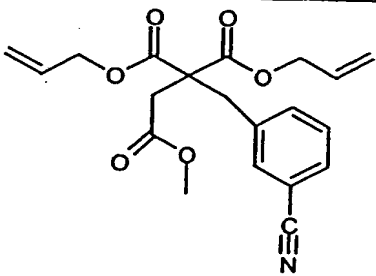
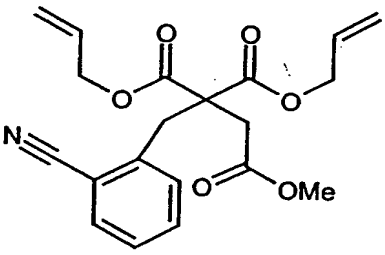
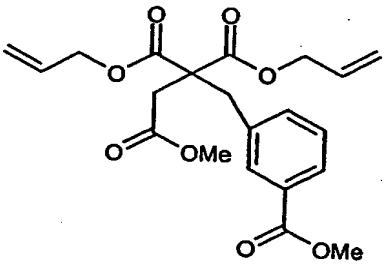


5. Zu einer Lösung von 510,0 mg (1,99 mmol) 2-Methyl-1,1-di(2-propenyl)-ester-1,1,2-ethanetricarbonsäure aus Bsp. XIXa in 5 ml DMF wurden portionsweise 49,2 mg (1,99 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wurde noch 20 min nachgerührt. Danach wurde eine Lösung von 844,3 mg (2,99 mmol) 2-(Bromomethyl)-benzoesäuremethylester in 6 ml DMF zugegeben und man rührte über
- 10 Nacht. Man versetzte mit Wasser und extrahierte dreimal mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatographisch (20 g Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1) gereinigt. Ausbeute: 680,0 mg (84,5 %) einer farblosen Flüssigkeit.

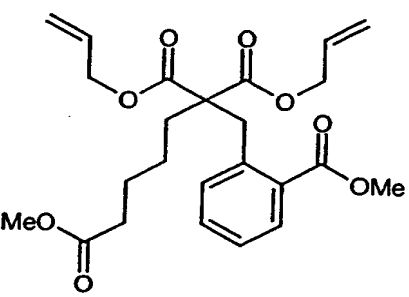
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

- 15  $\delta$  = 2.87 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.57 – 4.62 (m, 4H), 5.21 (dq, J = 10.5 Hz, J = 2.7 Hz, 2H), 5.28 (dq, J = 17.2 Hz, J = 3.0 Hz, 2H), 5.78 – 5.92 (m, 2H), 7.18 – 7.43 (m, 3H), 7.85 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H).

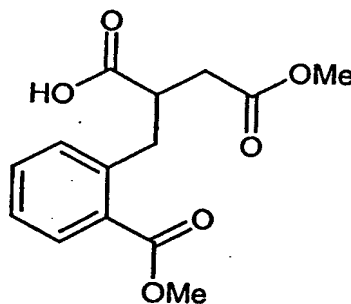
Analog wurden hergestellt:

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXb (aus XIXa und 3-Cyano- benzyl- chlorid)		62,9	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2.87 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.65 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 5.25 – 5.37 (m, 4H), 5.81 – 5.95 (m, 2H), 7.36 – 7.57 (m, 4H).
XXIb (aus XIXa und 2-Cyanoben- zylchlorid)		82,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2.94 (s, 2H), 3.70 (s, 5H), 4.65 – 4.70 (m, 4H), 5.24 (dq, J = 10.4 Hz, J = 2.6 Hz, 2H), 5.32 (dq, J = 17.2 Hz, J = 3.0 Hz, 2H), 5.81 – 5.96 (m, 2H), 7.24 – 7.65 (m, 4H)
XXIIb (aus XIXa und 3-Methoxy- carbonyl- benzyl- chlorid)		89,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2.87 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.63 – 4.68 (m, 4H), 5.22 – 5.37 (m, 4H), 5.83 – 5.96 (m, 2H), 7.27 – 7.38 (m, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.91 (dt, J = 7.4 Hz, J = 1.7 Hz, 1H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXIIIb (aus XXa und 2-Cyano- benzyl- chlorid)		45,2	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.34 – 1.45 (m 2H), 1.60 – 1.71 (m, 2H), 1.82 – 1.93 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.56 – 4.70 (m, 4H), 5.21 – 5.34 (m, 4H), 5.79 – 5.94 (m, 2H), 7.25 – 7.66 (m, 4H).
XXIVb (aus XXa und 3-Cyano- benzyl- chlorid)		49,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.26 – 1.41 (m, 2H), 1.59 – 1.69 (m, 2H), 1.77 – 1.88 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.56 – 4.66 (m, 4H), 5.22 – 5.38 (m, 4H), 5.79 – 5.93 (m, 2H), 7.33 – 7.57 (m, 4H).
XXVb (aus XXa und 3-Methoxy- carbonyl- benzyl- chlorid)		53,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.29 – 1.43 (m, 2H), 1.64 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 – 1.86 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.58 – 4.66 (m, 4H), 5.19 – 5.38 (m, 4H), 5.79 – 5.96 (m, 2H), 7.24 – 7.38 (m, 2H), 7.73 – 7.80 (m, 1H), 7.87 – 7.94 (m, 1H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXVIb (aus XXa und 2-Methoxy- carbonyl- benzyl- chlorid)		56,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.23 – 1.37 (m, 2H), 1.60 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.87 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.42 – 4.60 (m, 4H), 5.13 – 5.28 (m, 4H), 5.70 – 5.86 (m, 2H), 7.22 – 7.31 (m, 2H), 7.33 – 7.41 (m, 1H), 7.75 – 7.82 (m, 1H).

*XIXc: 4-Methoxy-[2-(methoxycarbonyl)benzyl] -4-oxobutansäure*



5

Zu einer Lösung von 610 mg (1,51 mmol) 3-[2-(Methoxycarbonyl)phenyl]-1-methyl-2,2-di(2-propenyl)-ester-1,2,2-propantricarbonsäure aus Bsp. XIXb, 32 mg (0,12 mmol) Triphenylphosphin und 7,0 mg (3,0 mmol) Palladium-(II)-acetat in 6 ml Dioxan wurde eine Lösung von 504 mg (4,98 mmol) Triethylamin und 177 mg (3,77 mmol) Ameisensäure in 2 ml Dioxan zugegeben. Man erhitzt 2 h auf 100°C und rührt anschließend weitere 16 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 zum

10



Eluieren der Nebenprodukte, Cyclohexan/ Ethylacetat/ Essigsäure 5:1:1 zum Eluieren des Produktes).

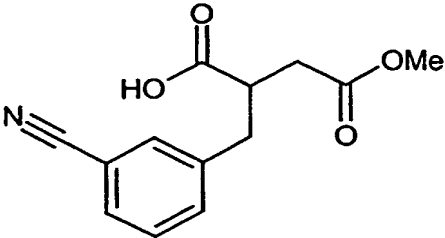
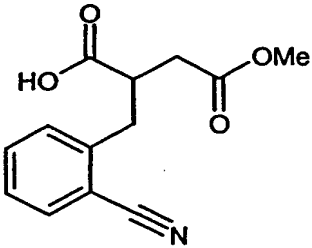
Ausbeute: 418 mg (98,8 %) eines leicht gelblichen Öls

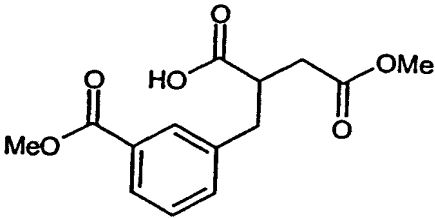
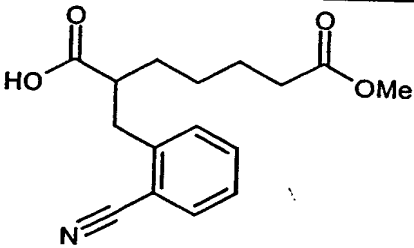
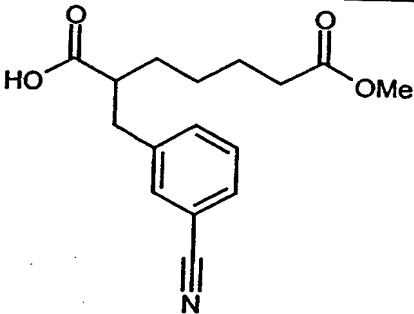
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

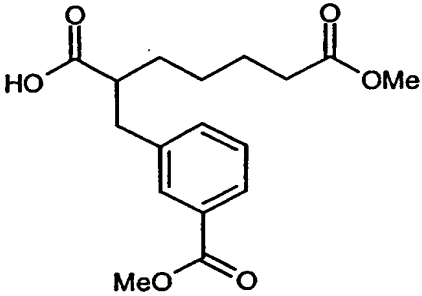
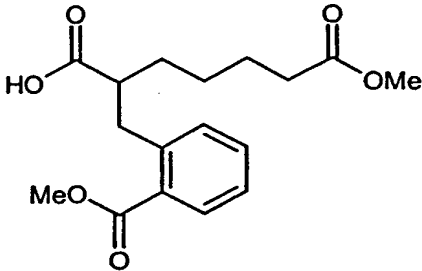
- 5  $\delta$  = 2.48 (dd, J = 16.8 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 16.8 Hz, J = 9.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 12.9 Hz, J = 8.3 Hz, 1H), 3.18 – 3.28 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 12.9 Hz, J = 5.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.22 – 7.71 (m, 3H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

Analog wurden hergestellt:

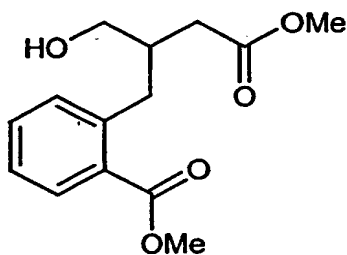
10

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXc (aus XXb)		20,1	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 2.49 (dd, J = 16.7 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.7 Hz, J = 7.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.2 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 3.07 – 3.24 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.37 – 7.58 (m, 4H), 10.05 (bs, 1H).
XXIc (aus XXIb)		93,9	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 2.45 – 2.59 (m, 1H), 2.69 – 2.83 (m, 1H), 3.04 – 3.17 (m, 1H), 3.22 – 3.43 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 7.29 – 7.73 (m, 4H), 8.03 (bs, 1H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXIIc (aus XXIIb)		74,3	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2.37 – 2.45 (m, 1H), 2.63 – 2.72 (m, 1H), 2.79 – 2.91 (m, 1H), 3.12 – 3.25 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.14 – 7.93 (m, 4H), 8.02 (bs, 1H).
XXIIIc (aus XXIIIb)		75,7	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.34 – 1.82 (m, 6H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (bs, 1H), 2.99 – 3.21 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 7.28 – 7.66 (m, 4H).
XXIVc (aus XXIVb)		57,3	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.31 – 1.77 (m, 6H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.63 – 2.75 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 13.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 7.35 – 7.55 (m, 4H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXVc (aus XXVb)		43,6	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.24 – 1.75 (m, 6H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.79 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 13.6 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.31 – 7.40 (m, 2H), 7.84 – 7.93 (m, 2H).
XXVIc (aus XXVIb)		57,3	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.23 – 1.80 (m, 6H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.82 (m, 1H), 3.13 – 3.28 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.20 – 7.33 (m, 2H), 7.37 – 7.46 (m, 1H), 7.90 – 7.99 (m, 1H),

*XLXd: Methyl-2-[2-(hydroxymethyl)-4-methoxy-4-oxobutyl]benzoat*



5 Zu einer Lösung von 470 mg (1,68 mmol) 2-[[2-(Methoxycarbonyl)phenyl]methyl]-butandisäure-4-methylester aus Bsp. XIXc in 5 ml THF wurden bei  $-10^{\circ}\text{C}$  2,16 ml (2,16 mmol) Boran-THF (1 M Lösung in THF) zugegeben. Man ließ die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 16 h. Die Lösung wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und man extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinten organi-

10 schen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

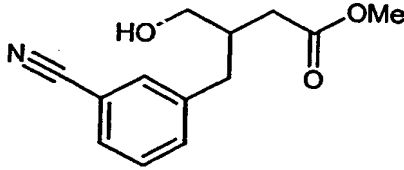
Ausbeute: 266 mg (39,7 %) eines leicht gelblichen Öls.

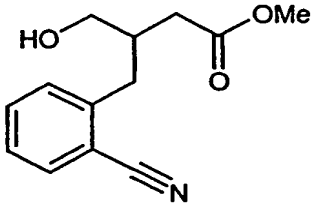
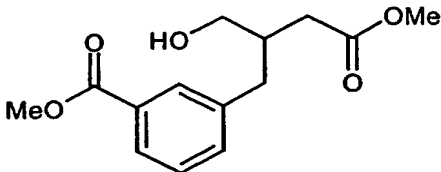
10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

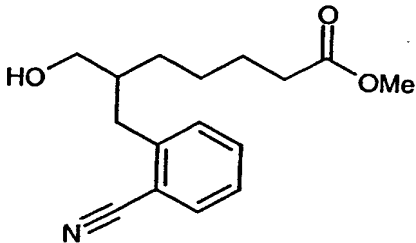
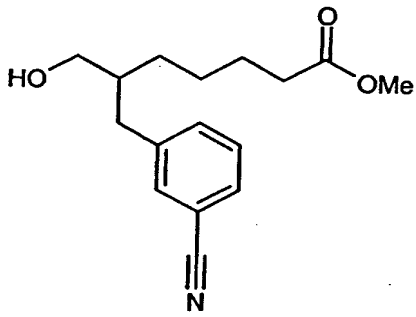
$\delta = 1.56$  (bs, 1H), 2.29 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.60 (m, 2H), 2.77 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.45 – 3.57 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.23 – 7.35 (m, 2H), 7.45 (dt,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H).

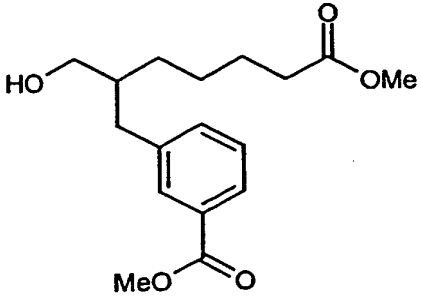
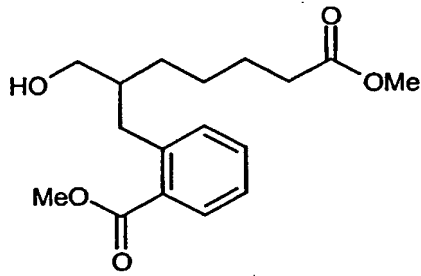
15

Analog wurden hergestellt:

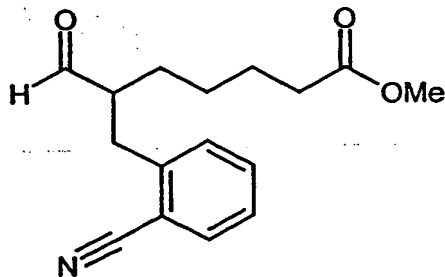
Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	$^1\text{H-NMR}$ -Daten
XXd (aus XXc)		74.8	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.79$ (bs, 1H), 2.21 – 2.51 (m, 3H), 2.57 – 2.92 (m, 3H), 3.45 – 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 7.35 – 7.60 (m, 4H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXId (aus XXIc)		58.4	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.56 (bs, 1H), 1.83 bs, 1H), 2.32 – 2.57 (m, 3H), 2.83 (dd, J = 13.8 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 13.8 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 3.53 – 3.74 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 7.27 – 7.42 (m, 2H), 7.53 (dt, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H).
XXIId (aus XXIIc)		49,0	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.66 (bs, 1H), 2.28 – 2.51 (m, 3H), 2.54 – 2.88 (m, 2H), 3.45 – 3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.31 – 7.45 (m, 2H), 7.81 – 7.96 (m, 2H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXIIIId (aus XXIIIc)		52.2	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.21 – 1.78 (m, 7H), 1.90 (sept., J = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 13.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 13.7 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 7.23 – 7.37 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H).
XXIVd (aus XXIVc)		48.2	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.17 – 1.67 (m, 7H), 1.78 (sept, J = 5.7 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 13.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 13.7 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 7.33 – 7.54 (m, 4H).

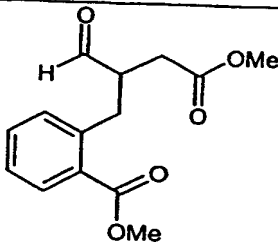
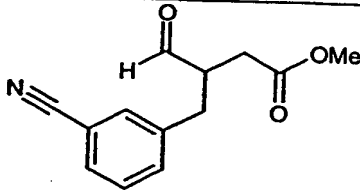
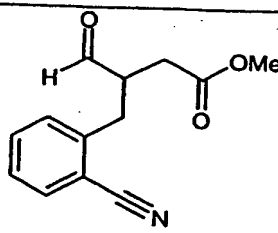
Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
XXVd (aus XXVc)		72.8	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.17 – 1.70 (m, 7H), 1.74 – 1.89 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 13.6 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.29 – 7.42 (m, 2H), 7.81 – 7.92 (m, 2H).
XXVIId (aus XXVIc)		73.5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.20 – 1.84 (m, 7H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 13.2 Hz, J = 5.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 13.2 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.19 – 7.32 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

XXIII: 6-(2-Cyanobenzyl)-7-oxoheptansäuremethylester

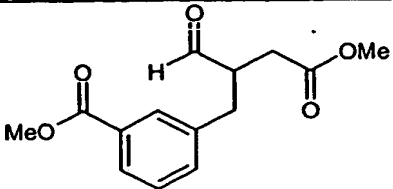
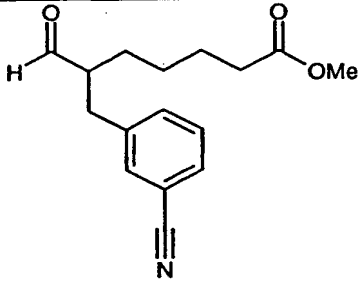
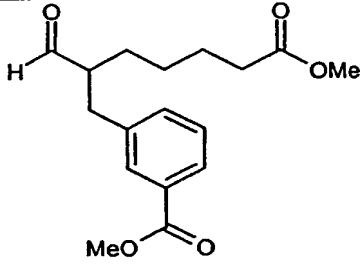
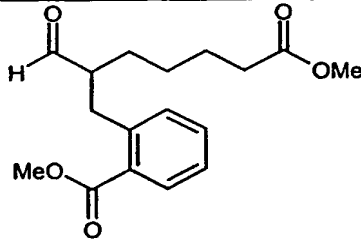


5 Zu einer Lösung von 40,10 mg (0,32 mmol) Oxalylchlorid in 2 ml Dichlormethan wurde bei -60°C eine Lösung von 49,37 mg (0,63 mmol) Dimethylsulfoxid (DMSO) in 0,5 ml Dichlormethan zugetropft. Nachdem 15 min bei -60°C gerührt wurde, tropfte man eine Lösung von 58,00 mg (0,21 mmol) 6-(2-Cyanobenzyl)-7-hydroxyheptansäuremethylester aus Bsp. XXIII d in 1 ml Dichlormethan zu. Nachdem  
10 weitere 15 min bei -60°C gerührt wurde, tropfte man 106,58 mg (1,05 mmol) Triethylamin zu, entfernte das Kühlbad und rührte 2 h. Man versetzte die Mischung mit Wasser, extrahierte mit Dichlormethan, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entfernte das Lösungsmittel und trocknete das Rohprodukt im Hochvakuum. Der erhaltene Aldehyd konnte ohne weitere Reinigung verwendet werden.

Analog wurden hergestellt und ohne weitere Reinigung eingesetzt:

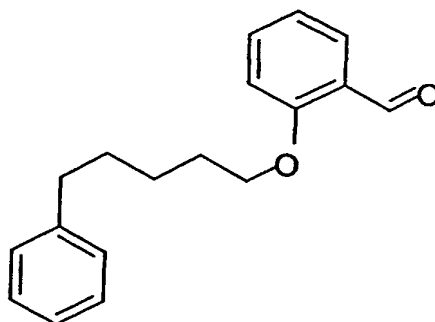
Beispiel	Struktur
XIX	
XX	
XXI	



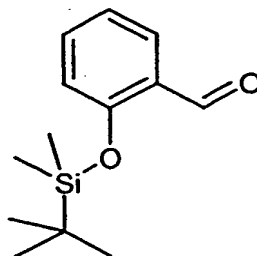
Beispiel	Struktur
XXII	
XIX	
XXV	
XXVI	

**Beispiel XXVII: Synthese von Benzaldehydderivaten**

XXVIIa: 2-[(5-Phenylpentyl)oxy]benzaldehyd



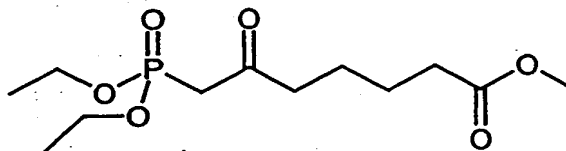
- 5 Zu einer Lösung von 7,75 g (61,03 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei  $-60^\circ\text{C}$  eine Lösung von 9,54 g (122,05 mmol) Dimethylsulfoxid in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft. Man rührte 15 min bei  $-60^\circ\text{C}$  und tropfte dann eine Lösung von 11,00 g (40,68 mmol) 2-[(5-Phenylpentyl)oxy]benzylalkohol aus Bsp. VIIa in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu. Nachdem 15 min bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt wurde, gab man 20,59 ml (203,42 mmol)
- 10 Triethylamin zu. Man rührte eine Stunde bei  $-60^\circ\text{C}$ , entfernte das Kühlbad und rührte eine Stunde. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , trocknete die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 9,68 g (88,7 %) einer farblosen Flüssigkeit.
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.44 – 1.62 (m, 2H), 1.64 – 1.77 (m, 2H), 1.78 – 1.94 (m, 2H), 2.64 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.05 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 6.87 – 7.03 (m, 2H), 7.09 – 7.32 (m, 5H), 7.45 – 7.55 (m, 1H), 7.77 – 7.85 (m, 1H), 10.48 (s, 1H).

**XXVIIb: 2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}benzaldehyd**

5 Zu einer Lösung von 10,00 g (81,89 mmol) Salicylaldehyd und 6,13 g (90,07 mmol) Imidazol in 82 ml DMF wurden 13,58 g (90,07 mmol) t-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) zugegeben. Man rührte bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/EE 10:1). Die Mischung wurde mit 1 N NaOH versetzt und mit Petrolether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 16,94 g (87,5 %) einer klaren Flüssigkeit.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.18 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 8.1 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H).

15

**Bsp. XXVIII: 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxoheptansäuremethylester**

20 Zu einer Lösung von 15,00 g (74,95 mmol) Phosphonoessigsäurediethylester in 400 ml Toluol wurden bei 0°C 30,34 g (299,79 mmol) Triethylamin sowie 12,21 g (112,42 mmol) Trimethylchlorsilan zugetropft. Man rührte 1 h bei Raumtemperatur und fügte 7,14 g (74,95 mmol) Magnesiumchlorid zu. Man rührte eine Stunde und tropfte 16,56 g (89,94 mmol) Adipinsäuremonomethylesterchlorid zu. Die Mischung

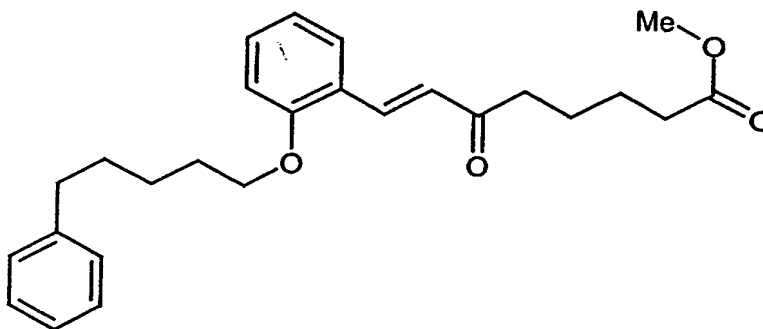
wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt. Man extrahierte mit Diethylether, trocknete die organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat). Man erhielt 7,83 g (35,5 %) einer klaren Flüssigkeit.

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.34 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 1.59 – 1.66 (m, 4H), 2.25 – 2.40 (m, 2H), 2.59 – 2.70 (m, 2H), 3.07 (d,  $J$  = 22.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.14 (quint,  $J$  = 7.2 Hz, 4H).

**Bsp. XXIX: Synthese von 6-Oxo-7-octensäurederivaten**

10

XXIXa: (E)-6-oxo-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-7-octensäuremethylester

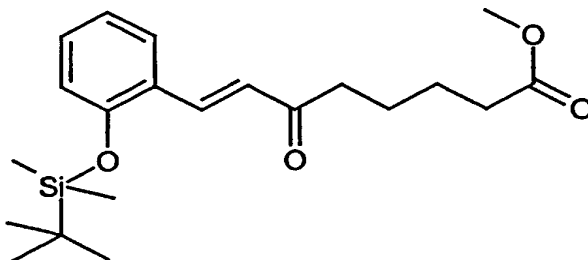


- 15 Zu einer Lösung von 3,20 g (10,87 mmol) 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxoheptansäuremethylester aus Bsp. XXVIII in 53 ml THF wurden unter Argon 0,26 g (10,87 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man rührte 30 min bei Raumtemperatur und tropfte eine Lösung von 2,43 g (9,06 mmol) 2-[(5-phenylpentyl)oxy]benzaldehyd aus Bsp. XVIIa in 20 ml THF zu und rührte 18 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat, trocknete die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 2,51 g (67,8 %) einer farblosen Flüssigkeit.

20  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.49 – 1.60 (m, 2H), 1.63 – 1.79 (m, 6H), 1.84 – 1.95 (m, 2H), 2.35 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 4H), 3.66 (s, 3H), 4.03 (t,  $J$

= 6.6 Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 6.85 – 6.98 (m, 2H), 7.11 – 7.37 (m, 6H), 7.47 – 7.57 (m, 1H), 7.89 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H).

Bsp. XXIXb: (E)-8-(2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-6-oxo-7-octensäuremethylester

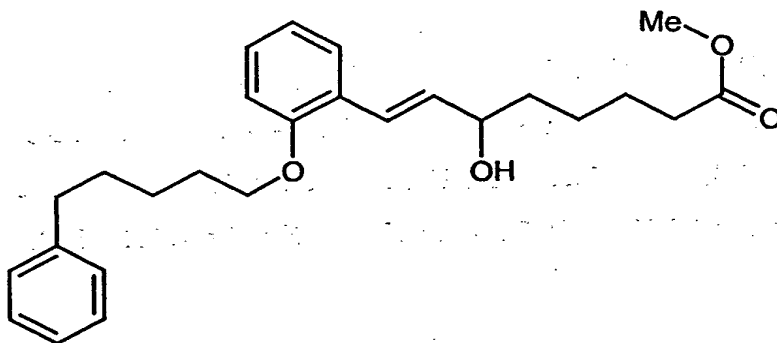


Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. XXIXa aus den Verbindungen XVIIb und XXVIII hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.24$  (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.62 – 1.77 (m, 4H), 2.29 – 2.41 (m, 2H), 2.62 – 2.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.67 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 6.84 ( $m_c = 1\text{H}$ ), 6.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H).

#### Bsp. XXX: Synthese von 6-hydroxy-7-octensäurederivaten

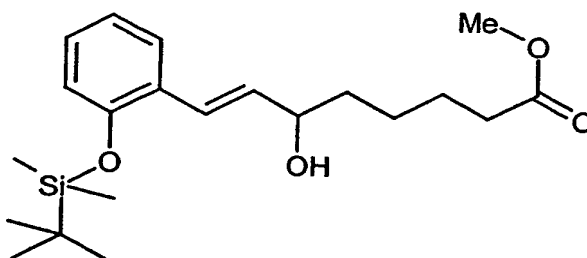
XXXa: (E)-6-Hydroxy-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-7-octensäuremethylester



Zu einer Lösung von 1,436 g (3,86 mmol)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  und 1,50 g (3,67 mmol) (E)-6-oxo-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-7-octensäuremethylester aus Bsp. XXIXa in 30 ml Methanol wurden bei 0°C 0,146 g (3,86 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man rührte die Mischung bei 0°C und kontrollierte den Reaktionsverlauf per  
5 Dünnschichtchromatografie. Man versetzte mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, extrahierte mit Ethylacetat und trocknete die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:2). Man erhielt 1,38 g (91,5 %) einer farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.37 – 1.76 (m, 10H), 1.85 (quint,  $J$  = 6.6 Hz, 2H),  
10 2.32 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.98 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 4.25 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 6.22 (dd,  $J$  = 15.9 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 7.13 – 7.32 (m, 6H), 7.39 – 7.46 (m, 1H).

Bsp. XXXb: (E)-8-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-hydroxy-7-octensäuremethylester  
15

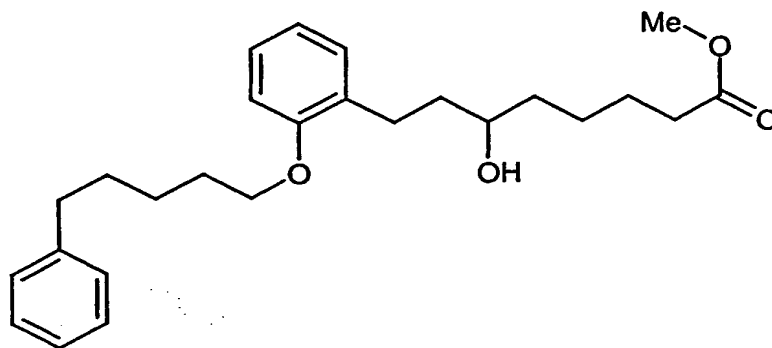


Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. XXXa aus der Verbindung XIXb hergestellt.  
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.01 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.13 – 1.54 (m, 7H),  
2.11 (t  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.99 – 4.11 (m, 1H), 5.93 (dd,  $J$  = 15.9 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 6.63 – 6.73 (m, 2H), 6.90 (dt,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H).  
25

**Bsp. XXXI: Synthese von 6-Hydroxy-octansäurederivaten**

XXXIa: 6-Hydroxy-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}octansäuremethylester



5

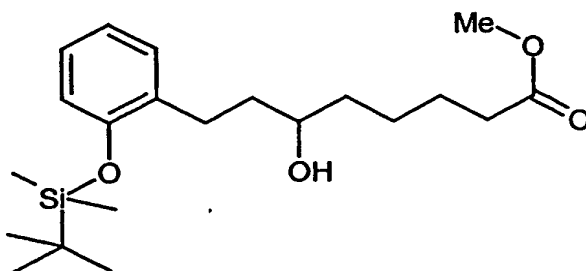
Zu einer Lösung von 1,80 g (4,38 mmol) (E)-6-Hydroxy-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]-phenyl}-7-octensäuremethylester aus Bsp. XXXa in 22,5 ml Ethylacetat wurden 30 mg Palladium auf Kohle (10 %) zugegeben. Man rührte unter einer Wasserstoffatmosphäre bis keine weitere Absorption zu beobachten war, filtrierte über Celite und entfernte das Lösungsmittel. Man erhielt 1,76 g (97,3 %) einer farblosen Flüssigkeit.

10

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 – 1.90 (m, 15H), 2.29 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.67 – 2.84 (m, 2H), 3.41 – 3.54 (bs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.88 – 4.08 (m, 2H), 6.78 – 6.92 (m, 2H), 7.07 – 7.21 (m, 5H), 7.21 – 7.32 (m, 2H).

15

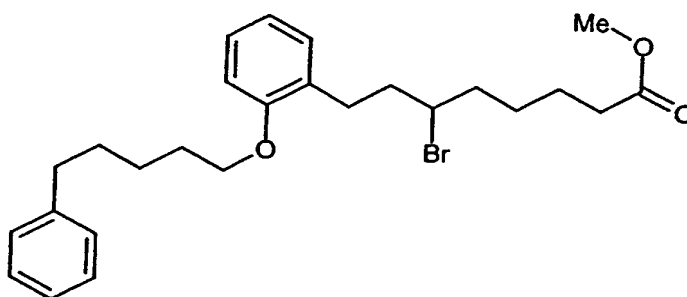
Bsp. XXXIb: 8-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-hydroxyoctansäuremethylester



Ausbeute: 82%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.25 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.20 – 1.84 (m, 9H), 2.26 – 2.38 (m, 2H), 2.66 – 2.78 (m, 2H), 3.49 – 3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.75 – 6.84 (m, 1H), 6.85 – 6.94 (m, 1H), 7.02 – 7.19 (m, 2H).

5 **Bsp. XXXII: 6-Bromo-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}octansäuremethylester**



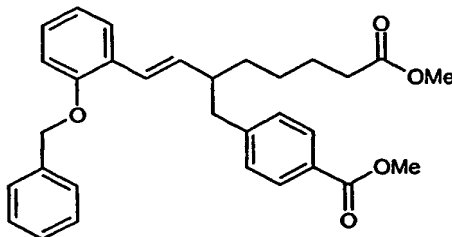
10 Zu einer Lösung von 1,00 g (2,42 mmol) 6-Hydroxy-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]-phenyl}octansäuremethylester aus Bsp. XXXIa in 5 ml Diethylether wurden 0,30 g (1,09 mmol) Phosphortribromid bei 0°C zugetropft. Man rührte 1 h bei 0°C und 16 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Petrolether, trocknete die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:2). Man erhielt 0,62 g (53,7 %) einer farblosen Flüssigkeit.

15  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.40 – 1.90 (m, 12 H), 2.00 – 2.14 (m, 2H), 2.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.65 – 2.75 (m, 1H), 2.80 – 2.96 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.89 – 4.02 (m, 3H), 6.76 – 6.90 (m, 2H), 7.09 – 7.21 (m, 5H), 7.22 – 7.31 (m, 2H).



SynthesebeispieleBsp.1: 8-(2-Benzzyloxyphenyl)- 6-(4-methoxycarbonylbenzyl)-7-octensäure-  
methylester

5



343,4 mg (0,64 mmol) 2-(Benzyloxy)benzyltriphenylphosphoniumbromid aus Bsp. III werden bei 0°C unter Argon in 20 ml THF suspendiert, und 0,48 ml Butyllithium (0,76 mmol, 1,6M Lösung in Hexan) werden hinzugegeben. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt, und eine Lösung von 195 mg (0,64 mmol) 6-Formyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäuremethylester (hergestellt analog Beispiel I aus 2-Oxocyclohexancarbonsäure-t-butylester und 4-Chlormethylbenzoesäuremethylester, vgl. EP-A-0 341 551) in 15 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser versetzt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Die Substanz wurde zur Reinigung an 40 g Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063mm) mit Petrolether/Ether 4:1 bis 1:1 als Eluent chromatographiert.

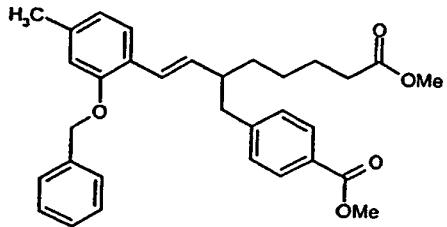
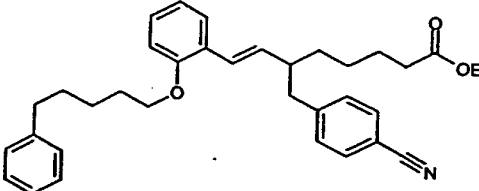
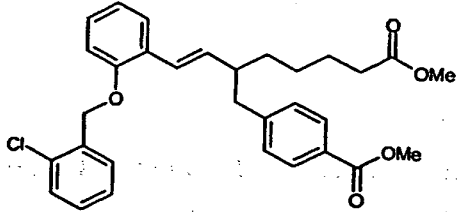
20

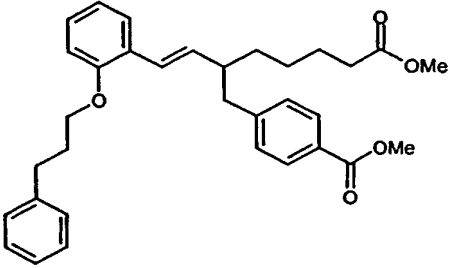
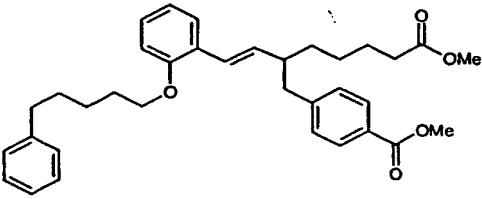
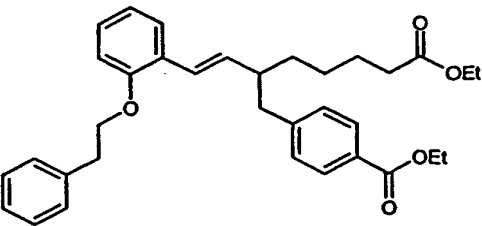
Ausbeute: 154 mg (49.7% d.Th.) als eine Mischung: 71.0% Trans / 29.0% Cis.

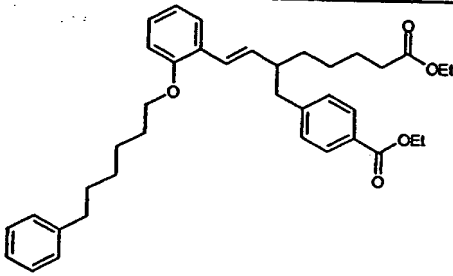
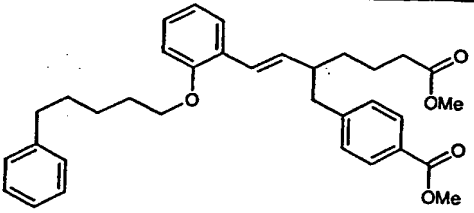
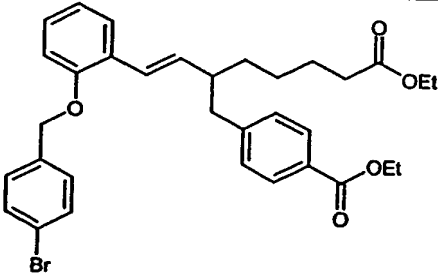
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.90 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 11H), 6.60 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.3H, J=9 Hz), 5.95 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.3 H, J=9Hz), 5.00 (s, 1.4H), 4.90 (m, 0.6H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 6H)

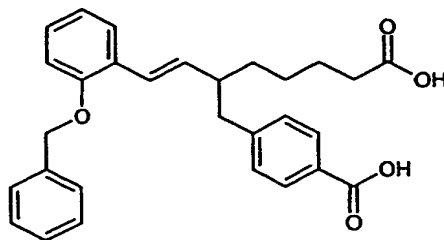
25

Analog wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Bei- spiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten bzw. R <sub>f</sub> -Werte
2 (aus IV und dem Aldehyd von Bsp.1)		38,5	76% (E), 24% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 8H), 6.80-6.60 (m, 2H), 6.55 (d, 0.8H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.2H, J=9 Hz), 5.90 (dd, 0.8H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.2 H, J=9Hz), 5.00 (s, 1.6H), 4.90 (m, 0.4H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 5H), 1.60-1.20 (m, 6H)
3 (aus II und X)		36,8	70% (E), 30% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.50 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.50 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.40 (d, 0.3H, J=9 Hz), 5.90 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.30 (t, 0.3 H, J=9Hz), 4.10 (q, J=6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.40 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 1.20 (m, 15H)
4 (aus V und dem Aldehyd von Bsp.1)		23,1	71% (E), 29% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 10H), 6.60 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.55 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.00 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.3 H, J=9Hz), 5.15 (s, 1.4H), 5.00 (m, 0.6H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 6H)

Bei- spiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten bzw. R <sub>f</sub> -Werte
5 (aus VIII und dem Aldehyd von Bsp.1)		48,5	77% (E), 23% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 9H), 6.85 (m, 2H), 6.55 (d, 0.8H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.2H, J=9 Hz), 6.00 (dd, 0.8H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.2 H, J=9Hz), 3.90 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 8H)
6 (aus X und dem Aldehyd von Bsp.1)		54,2	70% (E), 30% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 9H), 6.85 (m, 2H), 6.50 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.45 (d, 0.3H, J=9 Hz), 5.95 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.3 H, J=9Hz), 3.90 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 12H)
7 (aus VII und dem Aldehyd von Bsp.1 (Ethyl- ester))		72,9	75% (E), 25% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 9H), 6.95-6.65 (m, 2H), 6.50 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.40 (d, 0.3H, J=9 Hz), 5.90 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.35 (t, 0.3 H), 4.40 (q, J=6 Hz, 2H), 4.15 (q, J=6 Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.55-1.20 (m, 12H)

Bei- spiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten bzw. R <sub>f</sub> -Werte
8 (aus XI und dem Aldehyd von Bsp.1 (Ethyl- ester))		83,3	75% (E), 25% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.93 (m, 1.5H), 7.88 (m, 0.5H), 7.50-7.10 (m, 9H), 6.90-6.70 (m, 2H), 6.55 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.48 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.00 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.3H), 4.40 (q, J=6 Hz, 2H), 4.15 (q, J=6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.55-1.20 (m, 20H)
9 (aus I und X)		roh	R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , C1E1): 0.66
10 (aus III und dem Aldehyd von Bsp.1 (Ethyl- ester))		49,8	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J=16 Hz), 5.95 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (m, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 12H)

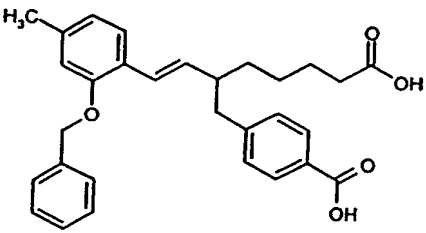
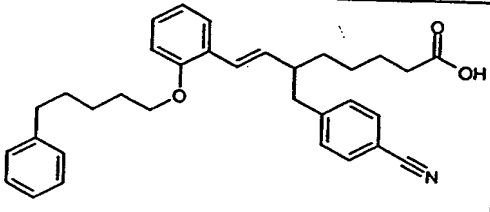
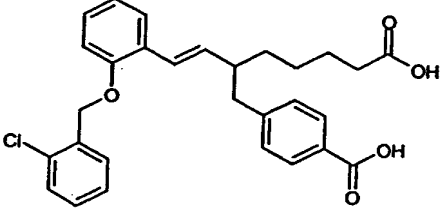
Bsp. 11: 8-(2-Benzyloxyphenyl)-6-(4-carboxybenzyl)-7-octensäure

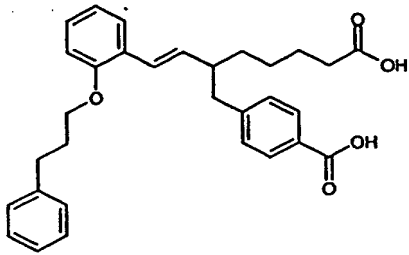
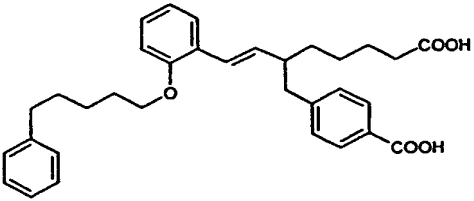
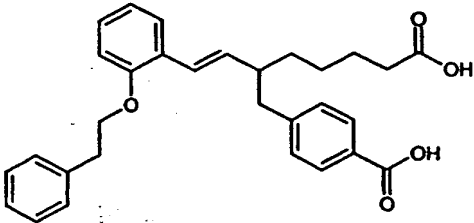
- 5 135 mg (0,28 mmol) des Diesters aus Beispiel 1 werden in 5 Methanol gelöst und bei 0°C mit 1,5 ml 45 %iger Natronlauge versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und gibt 0,2 ml Dichlormethan hinzu. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit etwas Wasser versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 10 %iger Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt und zweimal
- 10 mit Essigsäureethylester extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

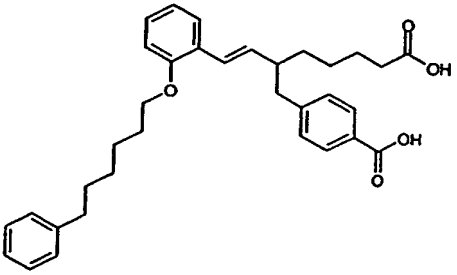
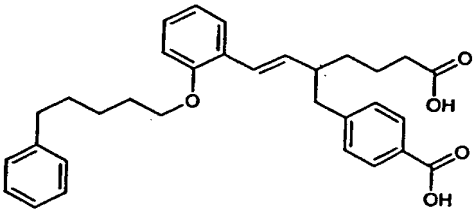
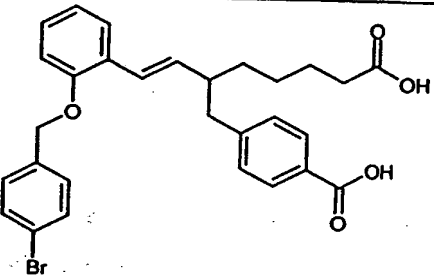
Ausbeute: 116 mg (91,2 % d.Th.) als eine Mischung: 71.0% Trans / 29.0% Cis.

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): 10.0 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H); 7.40-6.80 (m, 11H), 6.60 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.10 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz),
- 15 5.50 (t, 0.3 H, J=9Hz), 5.10 (s, 1.4H), 5.00 (m, 0.6H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 6H)

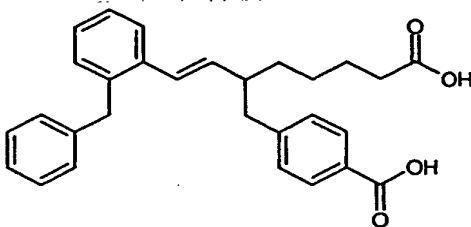
Analog zu Beispiel 11 wurden die folgende Substanzen synthetisiert:

Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten
12 (aus 2)		roh	76% (E), 24% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> ): 10.7 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 8H), 6.80-6.60 (m, 2H), 6.55 (d, 0.8H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.2H, J=9 Hz), 6.00 (dd, 0.8H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.2 H, J=9Hz), 5.10 (s, 1.6H), 5.00 (m, 0.4H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 5H), 1.60-1.20 (m, 6H)
13 (aus 3)		89,4	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.50 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.55 (d, 1H, J=16 Hz), 5.90 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 3.90 (m, 2H), 2.90-1.20 (m, 19H)
14 (aus 4)		70,9	71% (E), 29% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> ): 10.0 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 10H), 6.60 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.10 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.50 (t, 0.3 H, J=9Hz), 5.15 (s, 1.4H), 5.10 (m, 0.6H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 6H)

Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten
15 (aus 5)		86,7	77% (E), 23% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> ): 10.6 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 9H), 6.85 (m, 2H), 6.60 (d, 0.8H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.2H, J=9 Hz), 6.10 (dd, 0.8H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.45 (t, 0.2 H, J=9Hz), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 8H)
16 (aus 6)		67.4	Trans: <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 10.0 (bs, 2H), 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.35 (d, 1H, J=10 Hz), 7.25 (m, 4H), 7.15 (m, 4H), 6.85 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J=16 Hz), 6.00 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 3.90 (t, 2H, J=6 Hz), 2.80 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (t, 2H, J=6Hz), 1.80-1.20 (m, 12H)
17 (aus 7)		roh	75% (E), 25% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): 7.90 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 9H), 6.95-6.65 (m, 2H), 6.31 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.30 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.00 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.3 H), 4.12 (m, 1.5H), 4.05 (m, 0.5H), 3.00 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.55-1.20 (m, 6H)

Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten
18 (aus 8)		68,3	75% (E), 25% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 7.93 (m, 1.5H), 7.88 (m, 0.5H), 7.50-7.10 (m, 9H), 6.90-6.70 (m, 2H), 6.55 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.48 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.00 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.3H), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.20 (m, 7H), 1.55- 1.20 (m, 14H)
19 (aus 9)		roh	75% (E), 25% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 9H), 6.85 (m, 2H), 6.65 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.05 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.45 (t, 0.3 H, J=9Hz), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 10H)
20 (aus 10)		65,7	70% (E), 30% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.10 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.45 (t, 0.3 H, J=9Hz), 5.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (t, 2H, J=6Hz), 1.80-1.10 (m, 6H)



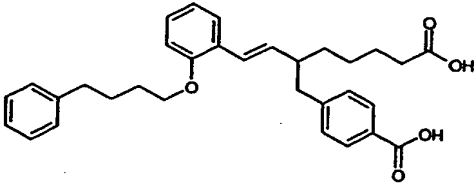
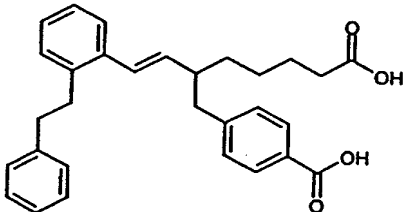
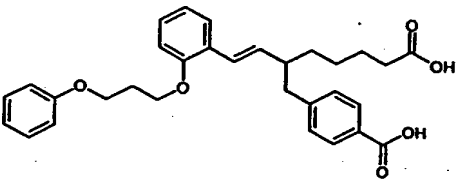
Bsp. 21:      Synthese von 8-(2-Benzylphenyl)-6-(4-carboxybenzyl)-7-octensäure

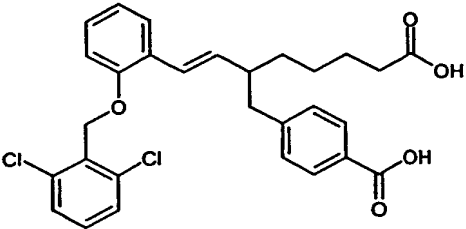
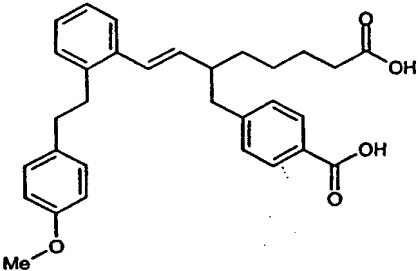
- 5      293,5 mg (0,56 mmol) 2-Benzylbenzyltriphenylphosphoniumbromid (XVI) werden bei 0°C unter Argon in 20 mL THF suspendiert und mit 0,42 ml Butyllithium (0,72 mmol, 1,6 M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt, und eine Lösung von 125 mg (0,37 mmol) 6-Formyl-7-(4-ethoxycarbonylphenyl)heptansäureethylester (hergestellt analog Beispiel I aus 2-Oxocyclohexancarbonsäure-t-butylester und 4-Chlormethylbenzoesäuremethylester, vgl. EP-A-0 341 551) in 15 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser versetzt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen und mit
- 10      Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 5 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 1,5 ml 45 %iger Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur werden 0,2 ml Dichlormethan hinzugegeben, dabei wird die Lösung klar. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit etwas Wasser versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit
- 15      10 %ig Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert.
- 20

Ausbeute: 184 mg (100 % d.Th.) als eine Mischung: 75.0% Trans / 25.0% Cis.

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): 10.0 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.60-7.00 (m, 11H), 6.42 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.40 (d, 0.7H, J=16 Hz), 5.80 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz),
- 25      5.50 (t, 0.3 H), 3.85 (s, 1.5H), 3.70 (s, 0.5H), 2.90-2.30 (m, 5H), 1.70-1.20 (m, 6H)

Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten bzw. LC-MS- Daten
22 (aus IX und dem Aldehyd von Beispiel 21)		8,8	70% (E), 30% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 9H), 6.85 (m, 2H), 6.55 (d, 0.7H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.3H, J=9 Hz), 6.00 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.40 (t, 0.3H, J=9Hz), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 10H)
23 (aus XV und dem Aldehyd von Beispiel 21)		58,9	LC-MS: 457 (M+1), Rt: 4.81 min
24 (aus XII und dem Aldehyd von Beispiel 21)		79	LC-MS: 503 (M+1), Rt: 4.80 min

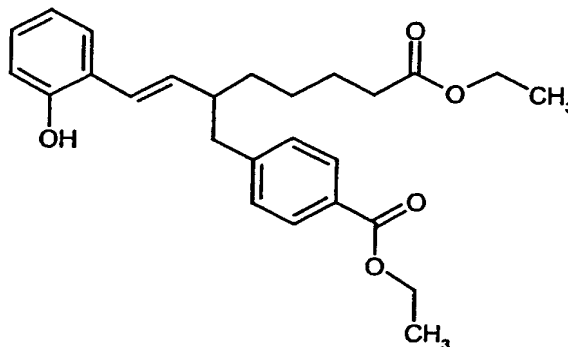
Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten bzw. LC-MS- Daten
25 (aus VI und dem Aldehyd von Beispiel 21)		69,7	LC-MS: 527 (M+1), Rt: 4.85 min
26 (aus XVII und dem Aldehyd von Beispiel 21)		51	75% (E), 25% (Z) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> ): 10.60 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.40-7.00 (m, 8H), 6.80 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 5.90 (dd, 0.7H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.60 (t, 0.3 H, J=9Hz), 3.70 (s, 3H), 3.00-2.50 (m, 7H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)

\*LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,150 mm; Eluent: Acetonitril/H<sub>2</sub>O; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluß: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

Bsp.27.: 8-(2-(4-Chlorbenzyloxy)phenyl)-6-(4-ethoxycarbonylbenzyl)-7-(E)-octen-  
säureethylester

27a: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-7-(E)-octensäureethylester

5

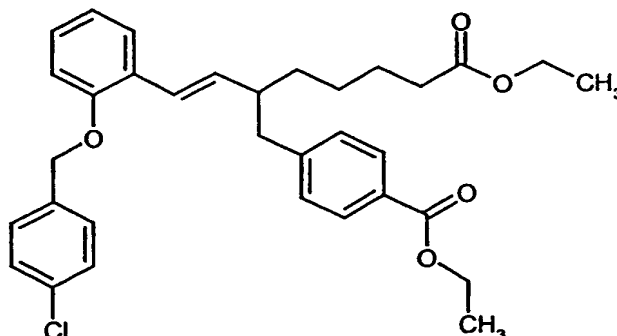


645 mg (1,44 mmol) 2-Hydroxybenzyltriphenylphosphoniumbromid (herstellbar aus  
2-Hydroxybenzylalkohol analog zu Bsp. III) werden unter Argon in 25 ml Tetrahy-  
drofuran suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 2,2 ml  
10 Butyllithium (1,6M-Lösung in Hexan) zugegeben. Nach 30 Minuten bei dieser  
Temperatur wird eine Lösung von 436 mg (1,31 mmol) des Ethylesters des Aldehyds  
aus Beispiel 1 in 2 ml THF zugegeben und noch 30 Minuten bei 0°C verrührt. Es  
werden 1 ml Wasser und 20 ml Dichlormethan zugegeben, mit HCl sauer eingestellt  
und über Extrelut filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und das Produkt an 30 g Kiesel-  
15 gel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 chromatographiert.

Ausbeute: 184 mg (33,2 % d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.25 (d, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.80  
(m, 2H), 6.40 (d, 1H, J=16 Hz), 5.85 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.10 (s, 1H), 4.35 (q,  
J=6Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 1.80-1.10 (m,  
20 12H)

27: 8-(2-(4-Chlorobenzyloxy)phenyl)-6-(4-ethoxycarbonylbenzyl)-7-(E)-octensäureethylester

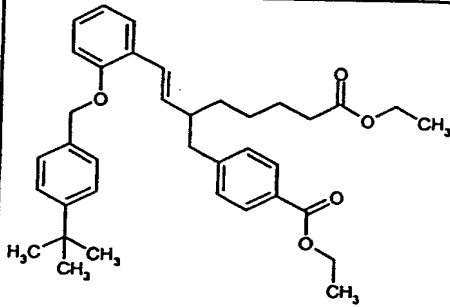
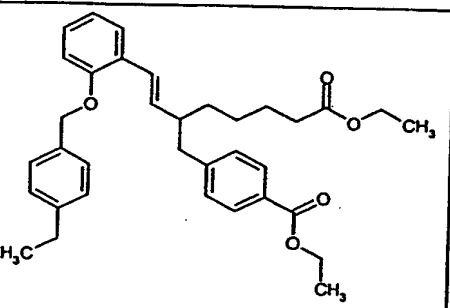
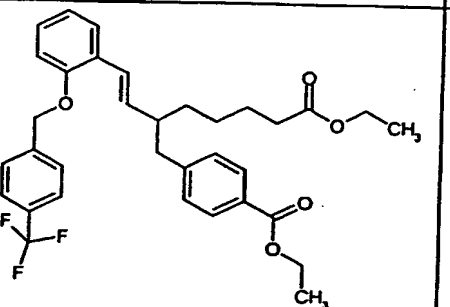


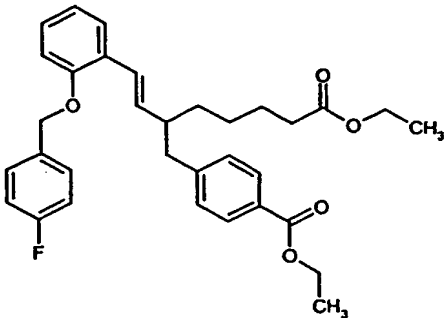
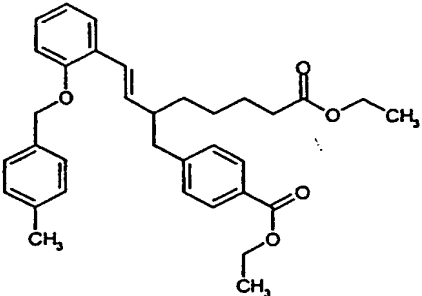
- 5 104 mg (0,24 mmol) des Phenols aus Bsp. 27a, 47 mg (0,29 mmol) 4-Chlorbenzylchlorid und 51 mg (0,37 mmol) Kaliumcarbonat werden in 10ml Acetonitril unter Rückfluß 48 Stunden erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt, filtriert und eingengt. Es wird zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 51 mg (37,9 % d. Th.)

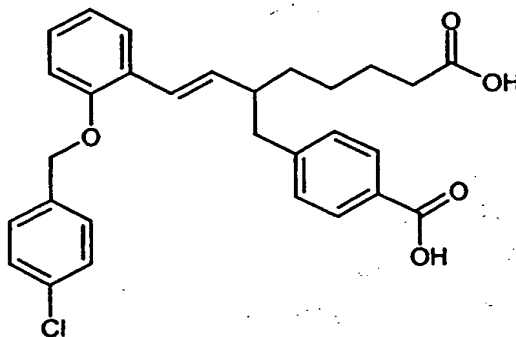
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J=16 Hz), 5.95 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (t, 2H, J=6Hz), 1.80-1.10 (m, 12H)

Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten
28 (aus 27a und 4-t- Butyl- benzyl- bromid)		88,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J=16 Hz), 6.00 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (t, 2H, J=6Hz), 1.70-1.15 (m, 21H)
29 (aus 27a und 4- Ethyl- benzyl- chlorid)		61,0	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J=16 Hz), 6.00 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.70-1.15 (m, 15H)
30 (aus 27a und 4- Trifluor- methyl- benzyl- bromid)		51,8	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.50-7.05 (m, 6H), 6.90 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, J=16 Hz), 6.00 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.05 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 12H)

Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten
31 (aus 27a und 4- Fluor- benzyl- bromid)		62,2	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.90 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.00 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J=16 Hz), 5.95 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (t, 2H, J=6Hz), 1.80-1.10 (m, 12H)
32 (aus 27a und 4- Methyl- benzyl- bromid)		43,5	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J=16 Hz), 5.95 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, J=6Hz), 1.80-1.10 (m, 12H)

Bsp. 33: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-(4-chlorobenzyloxy)phenyl)-7-(E)-öctensäure



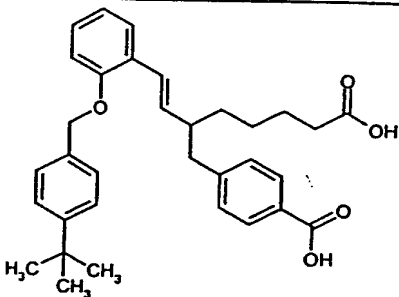
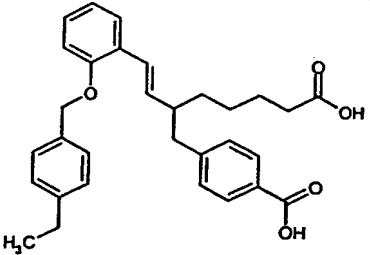
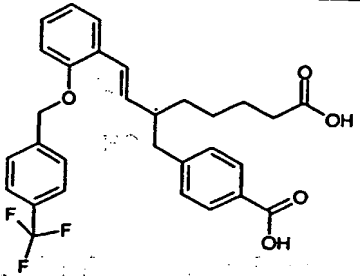
5 45 mg (0,08 mmol) des Diethylesters aus Bsp. 27 werden in 5ml Methanol gelöst und mit 0,5ml 45 %iger Natronlauge versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und gibt 0,3 ml Dichlormethan hinzu. Nach 20 Stunden

Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen, mit 10 %iger Schwefelsäure angesäuert, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Extrelut filtriert und eingengt.

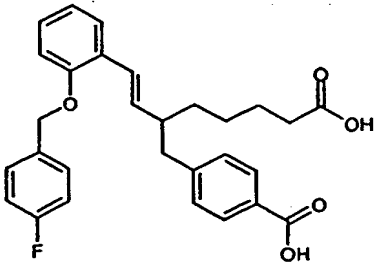
Ausbeute: 11 mg (23% d. Th.)

5 LC-MS: 493 (M+1);  $R_f$ : 4.86 min

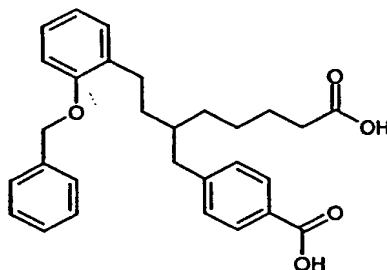
Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Ausbeute	NMR-Daten
34 (aus 28)		85,9	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ): 7.90 (d, 2H, $J=10$ Hz), 7.40 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6.10 (dd, 1H, $J=16$ Hz, $J=9$ Hz), 5.00 (s, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (t, 2H, $J=6$ Hz), 1.65- 1.30 (m, 6H), 1.30 (s, 9H)
35 (aus 29)		62,6	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6.10 (dd, 1H, $J=16$ Hz, $J=9$ Hz), 5.00 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.25 (m, 2H), 1.60-1.25 (m, 6H), 1.20 (t, $J=6$ Hz, 3H)
36 (aus 30)		51,8	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ): 10.70 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6.10 (dd, 1H, $J=16$ Hz, $J=9$ Hz), 5.20 (s, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 1.60-1.30 (m, 6H)



Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten
37 (aus 31)		58,3	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> ): 7.90 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.50 (d, 1H, J=16 Hz), 5.95 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (s, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (t, 2H, J=6Hz), 1.60-1.10 (m, 6H)

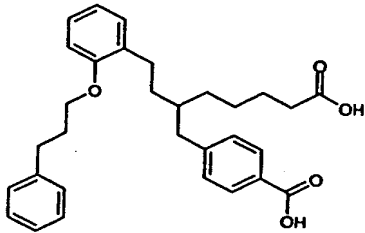
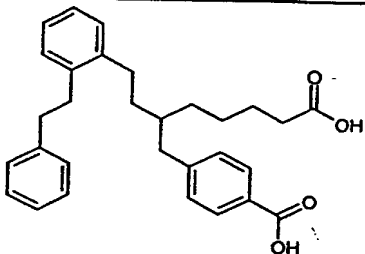
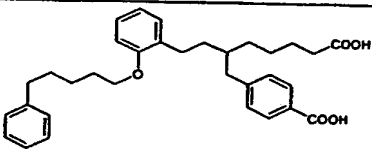
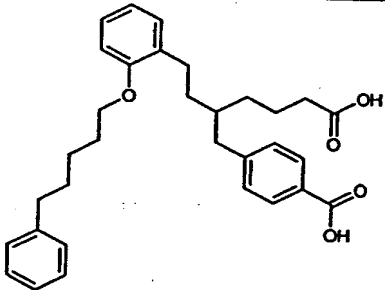
Bsp. 38: 8-(2-Benzyloxy)phenyl-6-(4-carboxybenzyl)-octansäure

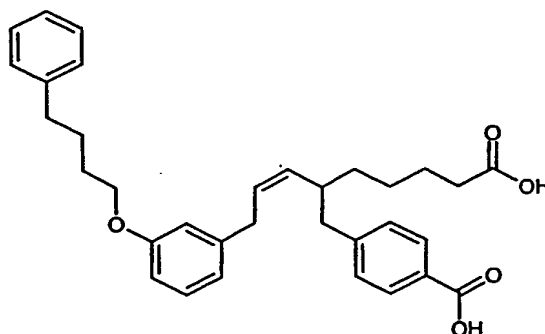


62 mg (0,14 mmol) 8-(2-Benzyloxy)phenyl-6-(4-carboxybenzyl)-7-(E)-octensäure  
5 aus Bsp. 11 und 30 mg Palladium/A-Kohle 10 %ig werden in 5 ml Essigsäureethyl-  
ester gegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert.  
Nach zwei Stunden wird die Mischung über Celite filtriert und das Filtrat eingengt.  
Ausbeute: 59 mg (94,7% d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 9.50 (bs, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.35-7.00 (m, 9H), 6.80  
10 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.15 (t, 2H, J=6Hz), 1.80-1.20 (m, 9H)

Analog wurden die folgende Substanzen synthetisiert:

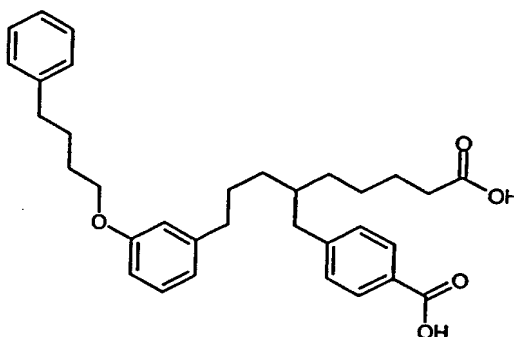
Beispiel	Formel	Ausbeute	NMR-Daten
39 (aus 15)		77,0	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.30-7.00 (m, 9H), 6.80 (m, 2H), 3.95 (t, 2H, J=6Hz), 2.85-2.55 (m, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 11H)
40 (aus 23)		71,9	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 7.95 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.30-7.00 (m, 8H), 2.80-2.50 (m, 8H), 2.30 (t, 2H, J=6 Hz), 1.85-1.30 (m, 9H)
41 (aus 16)		100	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> ): 10.70 (bs, 2H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.35-7.00 (m, 9H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.90-2.60 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 15H)
42 (aus 19)		55,6	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 7.90 (m, 2H), 7.55-7.00 (m, 9H), 6.75 (m, 2H), 3.90 (t, 2H, J=6Hz), 2.85-2.45 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 11H)

Bsp. 43: 6-(4-Carboxybenzyl)-9-(3-(4-phenylbutoxy)phenyl)-7-(Z)-nonensäure (

- 5 238,2 mg (0,35 mmol) des Phosphoniumsalzes aus Bsp. XVIII werden bei -30°C unter Argon in 5 ml THF suspendiert und mit 0,26 ml Butyllithium (0,76 mmol, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei -30°C gerührt, und eine Lösung von 106 mg (0,35 mmol) 6-Formyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäuremethylester (hergestellt analog Beispiel I aus 2-Oxocyclohexan-
- 10 carbonsäure-t-butylester und 4-Chlormethylbenzoesäuremethylester, vgl. EP-A-0 341 551) in 1 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit
- 15 Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohmaterial wird in 6 ml Methanol gelöst und bei 0°C werden 1,5 ml 45%ige Natronlauge zugegeben. Bei Raumtemperatur werden 0,2 ml Dichlormethan hinzugegeben, dabei wird die Lösung klar. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit etwas Wasser versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 10 %iger Schwefelsäure
- 20 auf pH 2-3 gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 23 mg (8,2% d.Th.).

- <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 10.50 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.30-7.00 (m, 7H), 7.00 (t, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.10
- 25 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.30 (m, 4H), 1.20-1.70 (m, 8H).

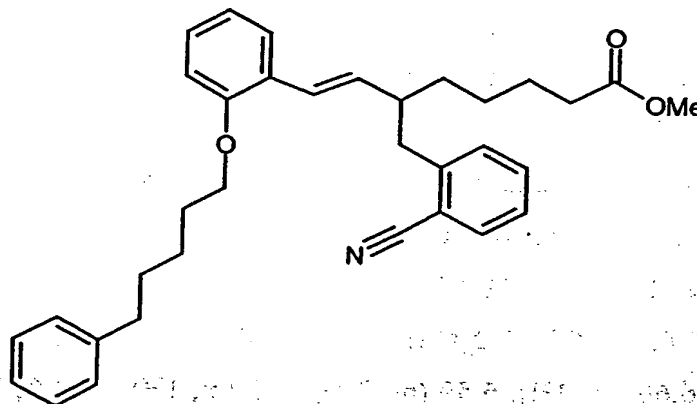
Bsp. 44: 6-(4-Carboxybenzyl)-9-(3-(4-phenylbutoxy)phenyl)nonansäure

5 50 mg (0,10 mmol) 6-(4-Carboxybenzyl)-9-(3-(4-phenylbutoxy)phenyl)-7-(Z)-nonen-  
säure aus Bsp. 43 und 19,5 mg Palladium/A-Kohle 10%ig werden in 5 ml Essig-  
säureethylester gegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff  
hydriert. Nach zwei Stunden wird die Mischung über Celite filtriert und das Filtrat  
eingengt.

10 Ausbeute: 51 mg (100% d. Th.)

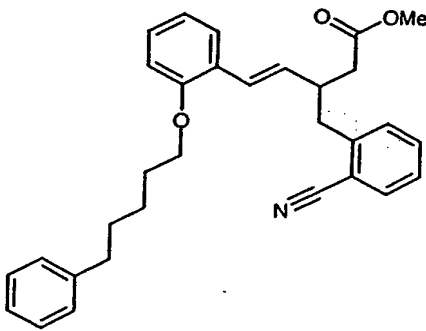
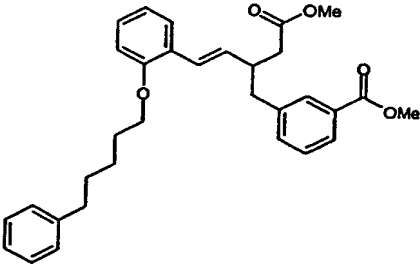
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.50 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.30-7.00 (m, 8H), 6.60  
(m, 3H), 3.90 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 6H), 2.30 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 15H).

15 Bsp. 45: 2-Cyano-[(E)-2-[2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl]ethenyl]-benzolheptan-  
säuremethylester

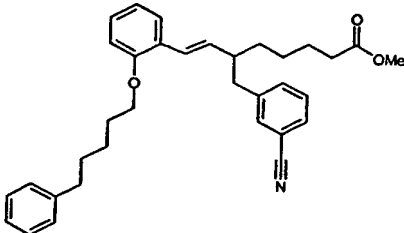
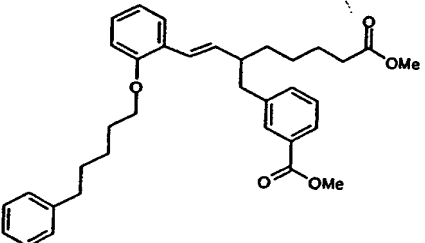
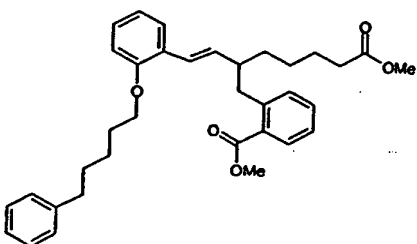


Zu einer Suspension von 117,6 mg (0,20 mmol) Triphenyl[[2-[(5-phenylpentyl)-oxy]phenyl]methyl]-phosphoniumbromid aus Bsp. X in 1 ml absolutem THF wurde unter Argon bei  $-78^{\circ}\text{C}$  0,12 ml (0,19 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) zuge-  
tropft. Man rührte 5 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , entfernte das Kühlbad und ließ die Mischung auf  
5 Raumtemperatur auftauen. Die Mischung wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Lösung  
von 45,0 mg (0,16 mmol), 7-(2-Cyanophenyl)-6-formyl-heptansäuremethylester aus  
Bsp. XXIII in 1 ml absolutem THF zugetropft. Man ließ die Mischung über Nacht  
auftauen, versetzte mit Wasser und extrahierte zweimal mit Ethylacetat. Die ver-  
einten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungs-  
10 mittel entfernt. Das Produkt wurde durch Dünnschichtchromatographie gereinigt.  
Ausbeute: 64,8 mg (64,8 %) eines leicht gelblichen Öls.  
E/Z = 64:36  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta$  = 1.19 – 1.84 (m, 12H), 2.17 – 2.33 (m, 2H), 2.48 – 2.60 (m, 1H), 2.64 (t, J =  
15 7.4 Hz, 2H), 2.72 – 3.08 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.75 – 3.94 (m, 2H), 5.42 (dd, J =  
10.6 Hz, J = 9.8 Hz, 1H, Z-Isomer), 5.98 (dd, J = 15.9 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, E-Isomer),  
6.38 – 7.62 (m, 14H).

Analog wurden hergestellt:

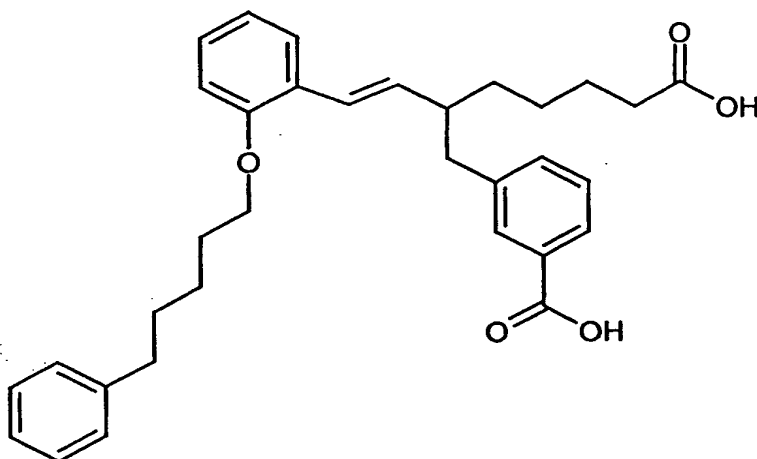
Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
46 (aus X und XXI)		25.9	E/Z = 60:40 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.40 – 1.84 (m, 6H), 2.49 (dd, J = 18.7 Hz, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 – 2.69 (m, 2H), 2.93 – 3.14 (m, 1H), 3.61 (s, 3H, Z-Isomer), 3.64 (s, 3H, E-Isomer), 3.74 – 3.97 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 11.0 Hz, J = 10.7 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.09 (dd, J = 15.9 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.56 (d, J = 16.0 Hz, E-Isomer), 6.65 – 7.61 (m, 13H).
47 (aus X und XXII)		32.2	E/Z = 66:34 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.40 – 1.88 (m, 6H), 2.31 – 3.12 (m, 5H), 3.58 (s, 3H, Z-Isomer), 3.62 (s, 3H, E-Isomer), 3.77 – 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.44 (dd, J = 11.2 Hz, J = 9.6 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.08 (dd, J = 16.1 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, E-Isomer), 6.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.63 (d, J = 16.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.71 – 7.95 (m, 13 H).

Beispiel	Struktur	Aus- beute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
48 (aus X und XIX)		21.1	<p>E/Z = 51:49</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.39 – 1.85 (m, 6H), 2.30 – 2.52 (m, 2H), 2.56 – 2.70 (m, 2H), 2.95 – 3.09 (m, 1H), 3.54 (s, 3H, Z-Isomer), 3.60 (s, 3H, E-Isomer), 3.75 (s, 3H, Z-Isomer), 3.84 (s, 3H, E-Isomer), 3.76 – 3.94 (m, 2H), 5.46 (dd, J = 11.5 Hz, J = 10.3 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.10 (dd, J = 60.1 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, E-Isomer), 6.43 (d, J = 11.7 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.56 (d, J = 16.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.67 – 7.90 (m, 13H).</p>
49 (aus X und XX)		15.9	<p>E/Z = 69:31</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40 – 1.90 (m, 6H), 2.38 – 2.72 (m, 4H), 2.92 – 3.08 (m, 1H, E-Isomer), 3.30 – 3.43 (m, 1H, Z-Isomer), 3.62 (s, 3H, Z-Isomer), 3.65 (s, E-Isomer), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H, Z-Isomer), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, E-Isomer), 5.39 (dd, J = 11.7 Hz, J = 9.5 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.03 (dd J = 16.1 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.60 (d, J = 16.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.73 – 7.54 (m, 13H).</p>

Beispiel	Struktur	Aus- beute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten
50 (aus X und XXIV)		41.5	E/Z = 75:25 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.19 – 1.88 (m, 12H), 2.18 – 2.83 (m, 7H), 3.62 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H, Z-Isomer), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H, E-Isomer), 5.32 (dd, J = 11.3 Hz, J = 9.9 Hz, 1H, Z-Isomer), 5.92 (dd, J = 15.9 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, E-Isomer), 6.41 – 7.47 (m, 14H).
51 (aus X und XXV)		14.9	E/Z = 77:23 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.16 – 1.85 (m, 12H), 2.13 – 2.85 (m, 7H), 3.61 (s, 3H, Z-Isomer), 3.62 (s, 3H, E-Isomer), 3.87 (s, 3H, Z-Isomer), 3.88 (s, 3H, E-Isomer), 3.80 – 3.96 (m, 2H, E-Isomer), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H, Z-Isomer), 5.36 (dd, J = 11.7 Hz, J = 10.8 Hz, 1H, Z-Isomer), 5.97 (dd, J = 16.1 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, E-Isomer), 6.40 – 7.90 (m, 14H).
52 (aus X und XXVI)		46.0	E/Z = 63:37 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.17 – 1.84 (m, 12H), 2.13 – 3.27 (m, 7H), 3.61 (s, 3H), 3.77 (s, 3H, Z-Isomer), 3.83 (s, 3H, E-Isomer), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H, E-Isomer), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H, Z-Isomer), 5.36 (dd, J = 11.2 Hz, J = 10.0 Hz, 1H, Z-Isomer), 5.97 (dd, J = 15.9 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.35 – 7.86 (m, 14H).



Bsp. 53.: 3-Carboxy-[(E)-2-[2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl]ethenyl]-benzolheptan-  
säure



5 Zu einer Lösung von 9,00 mg (16,6  $\mu$ mol) 3-(Methoxycarbonyl)-e-[(E)-2-[2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl]ethenyl]-benzolheptansäuremethylester aus Bsp. 51 in 780  $\mu$ l THF, 260  $\mu$ l Methanol und 260  $\mu$ l Wasser wurden 14,18 mg (331,7  $\mu$ mol Lithiumhydroxid zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, mit 3 M NaOH versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 6 M HCl angesäuert, zweimal mit Diethylether sowie zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute 7,8 mg (91,4%) eines farblosen Feststoffes.

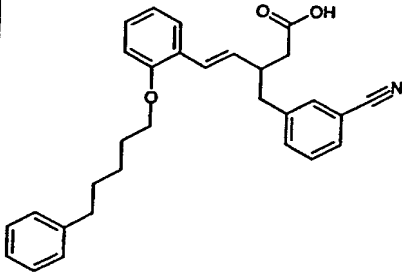
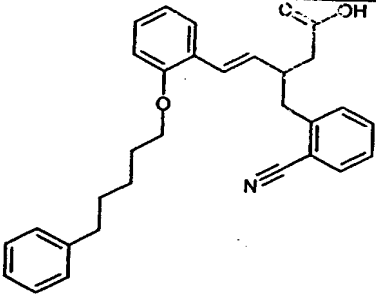
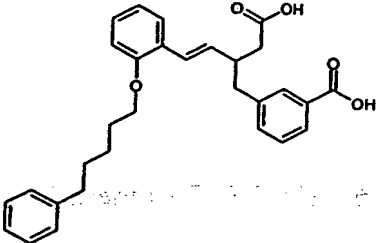
15 LC/MS: 5.33 min [ $m/z$  = 514.4 (M+H), 532.5 (M+NH<sub>4</sub>)], 5.40 min [ $m/z$  = 514.4 (M+H), 532.5 (M+NH<sub>4</sub>)].

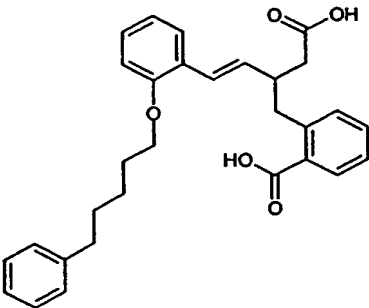
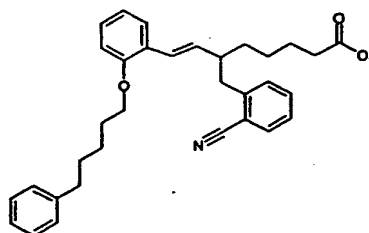
E/Z = 77:23

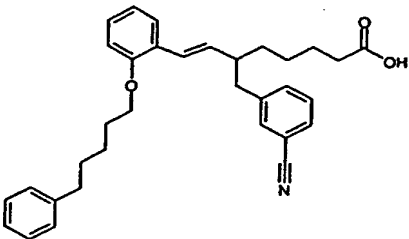
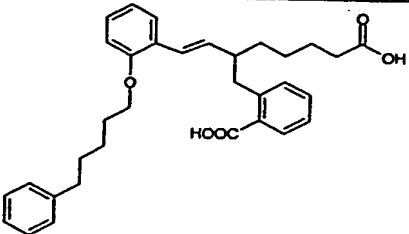
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

20  $\delta$  = 1.04 – 2.91 (m, 19 H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H, Z-Isomer), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H, E-Isomer), 5.39 (dd, J = 11.2 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.02 (dd, J = 15.1 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, E-Isomer), 6.48 (d, J = 11.7 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.73 – 7.99 (m, 13H).

Analog wurden hergestellt:

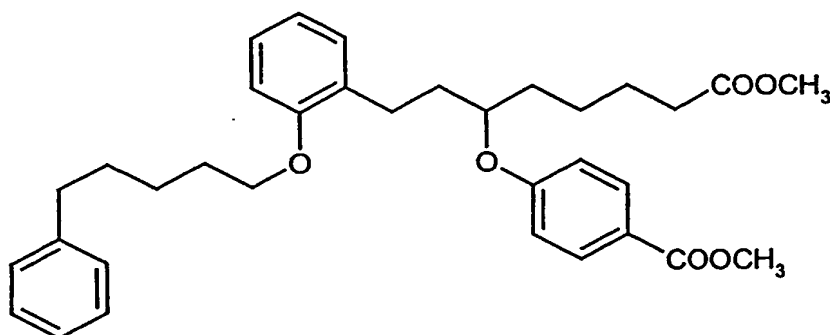
Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten bzw. LC-MS-Daten
54 (aus 49)		40.5	E/Z = 69:31 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.36 – 1.88 (m, 6H), 2.37 – 3.43 (m, 7H), 3.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H, Z-Isomer), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H, E-Isomer), 5.41 (dd, J = 11.3 Hz, J = 10.1 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.05 (dd, J = 16.1 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.47 (d, J = 11.3 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.72 – 7.50 (m, 13H).
55 (aus 46)		10.0	LC/MS: 5.37 min [m/z = 454.4 (M+H), 471.5 (M+NH <sub>4</sub> )], 5.42 min [m/z = 454.4 (M+H), 471.5 (M+NH <sub>4</sub> )].
56 (aus 47)		62.2	LC/MS: 5.02 min [m/z = 473.4 (M+H), 490.4 (M+NH <sub>4</sub> )], E/Z = 66:34 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.37 – 1.87 (m, 6H), 2.39 – 3.51 (m, 7H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H, Z-Isomer), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H, E-Isomer), 5.49 (dd, J = 11.3 Hz, J = 10.1 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.15 (dd, J = 16.1 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.48 (d, J = 11.5 Hz, 1H, Z-Isomer), 6.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.73 – 8.02 (m, 13H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten bzw. LC-MS-Daten
57 (aus 48)		56.9	LC/MS: 5.11 min [ $m/z = 473.4$ (M+H), 490.4 (M+NH <sub>4</sub> )], 5.16 min [ $m/z = 473.4$ (M+H), 490.4 (M+NH <sub>4</sub> )]. E/Z = 50:50 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 1.10 - 1.84$ (m, 6H), 2.16 – 2.78 (m, 4H), 3.01 – 3.17 (m, 1H), 3.32 – 3.52 (m, 1H), 3.73 – 3.99 (m, 2H), 5.56 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H, Z-Isomer), 6.14 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, E-Isomer), 6.40 – 6.93 (m, 4H), 7.03 – 7.45 (m, 8H), 7.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).
58 (aus 45)		7.9	LC/MS: 5.71 min [ $m/z = 496.5$ (M+H), 513.5 (M+NH <sub>4</sub> )], 5.79 min [ $m/z = 496.5$ (M+H), 513.5 (M+NH <sub>4</sub> )]. E/Z = 64:36 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 1.01 - 1.85$ (m, 12H), 2.18 – 2.59 (m, 3H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.73 – 3.24 (m, 2H), 3.81 – 3.97 (m, 2H), 5.42 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H, Z-Isomer), 5.98 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, E-Isomer), 6.36 – 7.66 (m, 14H).

Beispiel	Struktur	Aus- beute [%]	<sup>1</sup> H-NMR-Daten bzw. LC-MS-Daten
59 (aus 50)		13.2	LC/MS: : 5.73 min [m/z = 496.5 (M+H), 513.5 (M+NH <sub>4</sub> )], 5.81 min [m/z = 496.5 (M+H), 513.5 (M+NH <sub>4</sub> )]. E/Z = 75:25 <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.95 – 2.84 (m, 19 H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H, Z-Isomer), 3.93 (t, J = 6.6 Hz, 1H, E-Isomer), 5.30 – 5.38 (m, 1H, Z-Isomer), 5.79 (dd, J = 16.1 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, E-Isomer), 6.50 (, d, J = 16.1 Hz, 1H, E-Isomer), 6.70 – 7.48 (m, 14H).
60 (aus 52)		84.8	LC/MS: 5.43 min [m/z = 515.4 (M+H), 532.5 (M+NH <sub>4</sub> )], 5.55 min [m/z = 515.4 (M+H), 532.5 (M+NH <sub>4</sub> )], E/Z = 63:37

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1\*50 mm; Eluent: Acetonitril/H<sub>2</sub>O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 208-400 nm

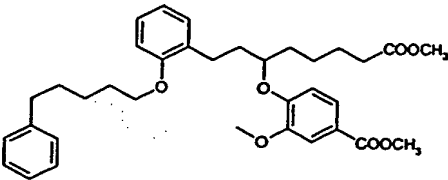
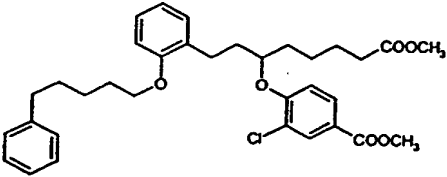
**Bsp. 61:** 6-[4-(Methoxycarbonyl)phenoxy]-8-[2-(4-phenylbutoxy)phenyl]-  
octansäuremethylester



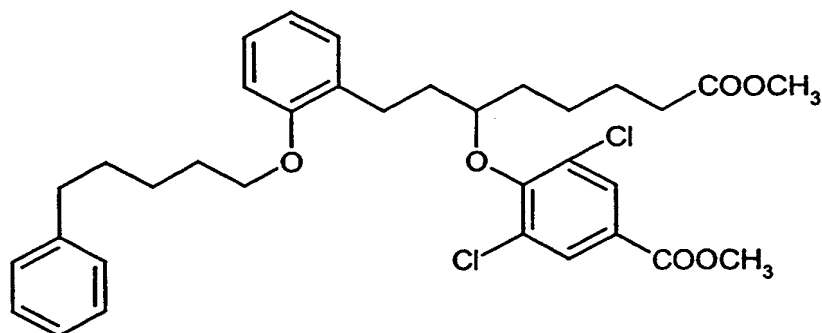
5 Zu einer Lösung von 55,32 mg (0,36 mmol) 4-Hydroxybenzeosäuremethylester und 95,36 mg (0,36 mmol) Triphenylphosphin in 2.5 ml THF tropfte man innerhalb von 2 h eine Lösung von 100,0 mg (0,24 mmol) 6-Hydroxy-8-{2-[(5-phenylpentyl)-oxy]phenyl}octansäuremethylester aus Bsp. XXXIa und 63,32 mg (0,36 mmol) DEAD in 2,5 ml THF zu. Man rührte 18 h bei RT, versetzte mit 40 ml Diethylether, 10 filtrierte und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 63,0 mg (47,5 %) eines farblosen Öls.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.76 – 1.78 (m, 11H), 1.84 – 2.04 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 – 2.77 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 – 3.94 (m, 2H), 4.22 – 4.34 (m, 2H), 6.74 – 6.86 (m, 4H), 7.01 – 7.31 (m, 7H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Analog wurden hergestellt:

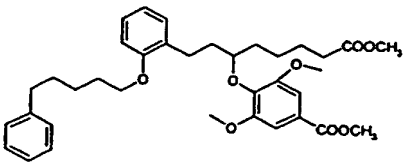
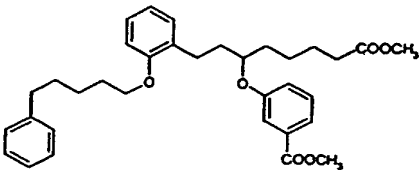
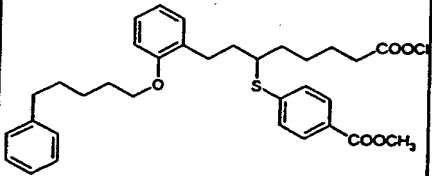
Bsp.	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR
62		67.8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.32 – 1.83 (m, 12H), 1.86 – 1.97 (m, 1H), 1.98 – 2.11 (m, 1H), 2.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.66 – 2.78 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 – 3.94 (m, 2H), 4.21 – 4.34 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.77 – 6.87 (m, 2H), 7.01 – 7.07 (m, 1H), 7.11 – 7.31 (m, 6H), 7.51 – 7.60 (m, 2H).
63		87.4	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.35 – 1.84 (m, 12H), 1.87 – 2.09 (m, 2H), 2.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.81 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 – 3.99 (m, 2H), 4.25 – 4.38 (m, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.75 – 6.86 (m, 2H), 7.01 – 7.07 (m, 1H), 7.11 – 7.36 (m, 6H), 7.77 – 7.84 (m, 1H), 8.01 – 8.05 (m, 1H).

Bsp. 64: 6-[2,6-Dichloro-4-(methoxycarbonyl)phenoxy]-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]-phenyl}octansäuremethylester



- 5 Eine Suspension von 100,00 mg (0,21 mmol) 6-Bromo-8-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]-phenyl}octansäuremethylester aus Bsp. XXXII, 69,73 mg (0,32 mmol) 3,5-Dichlor-4-hydroxy-benzoesäuremethylester und 58,13 mg (0,42 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml DMF wurde über Nacht bei 75°C gerührt. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, versetzte man mit 1 N NaOH, extrahierte mit Diethyl-
- 10 ether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 90,9 mg (70,2 %) eines farblosen Öls.
- <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 – 1.89 (m, 12H), 1.90 – 2.14 (m, 2H), 2.16 – 2.37 (m, 2H), 2.52 – 2.75 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.89 – 4.03 (m, 2H),
- 15 4.58 – 4.98 (m, 1H), 6.70 – 6.92 (m, 2H), 7.02 – 7.34 (m, 7H), 7.94 (s, 2H).

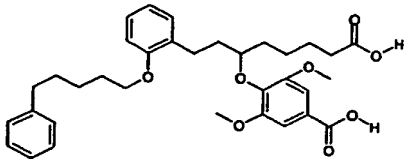
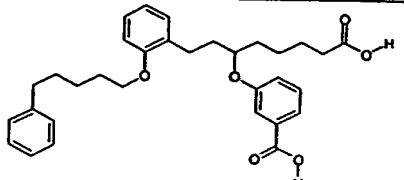
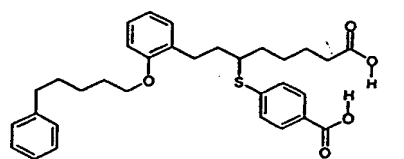
Analog wurden hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute [%]	<sup>1</sup> H-NMR
65		32.7	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.41 – 1.95 (m, 12H), 2.23 – 2.34 (m, 3H), 2.57 – 2.67 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.69 – 2.78 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.86 – 4.00 (m, 2H), 4.29 – 4.40 (m, 1H), 6.74 – 6.86 (m, 2H), 7.03 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.30 (m, 8H).
66		32.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.32 – 2.05 (m, 14H), 2.05 – 2.20 (m, 2H), 2.54 – 2.78 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.87 – 3.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.22 – 4.35 (m, 1H), 6.75 – 7.60 (m, 13H).
67		45.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.40 – 1.81 (m, 12H), 1.90 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 – 2.83 (m, 2H), 3.22 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.84 – 3.99 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.77 – 6.88 (m, 2H), 7.04 – 7.30 (m, 9H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H).



Analog zu Bsp. 53 wurden hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute [%]	<sup>1</sup> H-NMR bzw. LC-MS-Daten
68 (aus 61)		73.8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.72 – 1.82 (m, 12H), 1.83 – 2.05 (m, 2H), 2.29 – 2.41 (m, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.65 – 2.79 (m, 2H), 3.82 – 2.92 (m, 2H), 4.24 – 4.37 (m, 1H), 6.74 – 6.88 (m, 4H), 7.01 – 7.31 (m, 7H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H).
69 (aus 62)		75.9	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.36 – 1.86 (m, 12H), 1.87 – 2.12 (m, 2H), 2.34 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 – 3.96 (m, 2H), 4.25 – 4.38 (m, 1H), 6.68 – 7.67 (m, 12H).
70 (aus 63)		88.5	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.10 – 2.14 (m, 14H), 2.35 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.82 (m, 2H), 3.81 – 4.01 (m, 2H), 4.29 – 4.45 (m, 1H), 6.69 – 6.88 (m, 2H), 7.00 – 7.32 (m, 8H), 7.82 – 8.10 (m, 2H).
71 (aus 64)		63.8	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.12 – 1.92 (m, 12H), 1.92 – 2.13 (m, 2H), 2.19 – 2.43 (m, 2H), 2.53 – 2.78 (m, 4H), 3.83 – 4.03 (m, 2H), 4.59 – 4.80 (m, 1H), 6.68 – 6.94 (m, 4H), 7.04 – 7.37 (m, 5H), 7.98 (s, 2H).

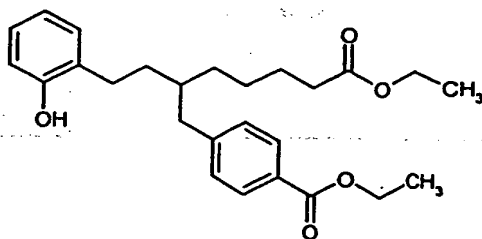
Bsp.	Struktur	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR bzw. LC-MS-Daten
72 (aus 65)		55.9	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.36 – 2.06 (m, 8H), 2.23 – 2.41 (m, 4H), 2.56 – 2.69 (m, 3H), 2.70 – 2.82 (m, 3H), 3.78 – 4.01 (m, 4H), 3.83 (s, 6H), 4.32 – 4.46 (m, 1H), 6.74 – 7.35 (m, 11H).
73 (aus 66)		49.7	LC/MS: 5.20 min [m/z = 519.6 (M+H), 536.5 (M+NH <sub>4</sub> ), 541.5 (M+Na)].
74 (aus 67)		46.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.08 – 2.07 (m, 14H), 2.22 – 2.46 (m, 2H), 2.55 – 2.94 (m, 4H), 3.16 – 3.41 (m, 1H), 3.82 – 4.08 (m, 2H), 6.75 – 6.96 (m, 2H), 7.04 – 7.42 (m, 9H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1\*50 mm; Eluent: Acetonitril/H<sub>2</sub>O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 208-400 nm

5

**Bsp.75:** 8-(2-(4-Chlorobenzoyloxy)phenyl)-6-(4-ethoxycarbonylbenzyl)-7-(E)-octensäureethylester

**75a:** 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)octensäureethylester



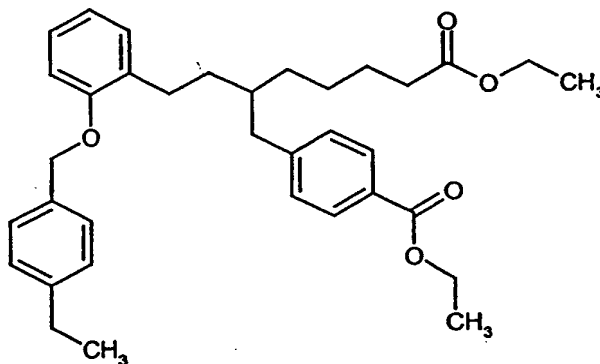
510,2 mg (1,44 mmol) 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl-8-(2-hydroxyphenyl)-7(E)-octen-  
säureethylester aus Bsp. 27a und 250 mg Palladium/A-Kohle 10%ig werden in 20 ml  
Essigsäureethylester gegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit  
Wasserstoff hydriert. Nach fünf Stunden wird die Mischung über Celite filtriert und  
in Vakuum eingedampft.

Ausbeute 507,9 mg (99,1% d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,95 (d, 2H, J=10 Hz), 7,20 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,80  
(m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,35 (q, J=6Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,30 (m, 2H),  
1,80-1,10 (m, 11H)

10

75: 4-[7-Ethoxy-2-(2-{2-[(4-ethylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-7-oxoheptyl]-  
benzoesäureethylester



15

50 mg (0,117 mmol) des Phenols aus Bsp. 75a, 20 mg (0,129 mmol) 4-Ethylbenzyl-  
chlorid, 32 mg (0,234 mmol) Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge Kalium-  
jodids werden in 5ml 2-Butanon unter Rückfluß 48 Stunden erhitzt. Die Mischung  
wird abgekühlt, filtriert und eingengt. Es wird zur Reinigung über Kieselgel  
chromatographiert.

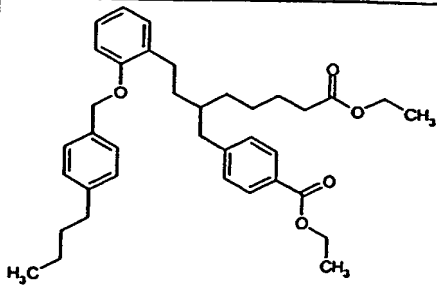
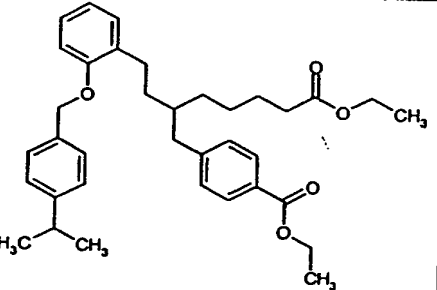
Ausbeute: 34 mg (52,8 % d. Th.)

20

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m,  
2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 6H), 2.30 (m,  
2H), 1.80-0.80 (m, 18H)

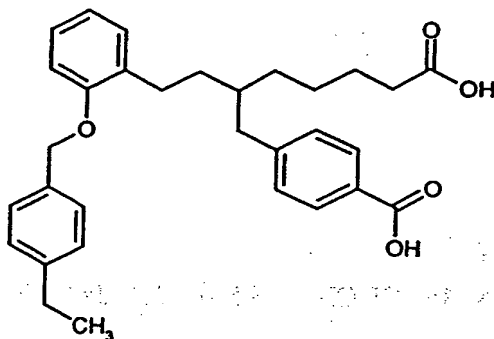
Die erfindungsgemäße Verbindung wird durch die Reaktion von 4-Ethylbenzylchlorid mit dem Phenol aus Bsp. 75a in 2-Butanon unter Rückfluß bei 48 Stunden erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt, filtriert und eingengt. Es wird zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert.

Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Aus- beute	NMR-Daten
76 (aus 75a und 4-n- Butyl- benzyl- bromid)		24,0	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.65 (m, 6H), 2.30 (t, 2H), 1.80-0.80 (m, 22H)
77 (aus 75a und 4- Iso- propyl- benzyl- chlorid)		17,9	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 1.80-0.80 (m, 19H)

Bsp. 78: 4-[6-Carboxy-2-(2-{2-[(4-ethylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)hexyl]benzoesäure

5



45 mg (0,08 mmol) des Diethylesters aus Bsp. 75 werden in 5ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml 45 %iger Natronlauge versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und gibt 0,3 ml Dichlormethan hinzu. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen,

10

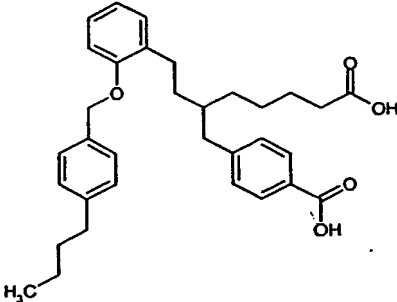
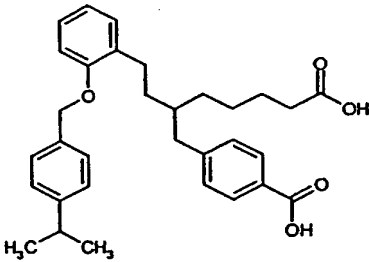
mit 10 %iger Schwefelsäure angesäuert, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Extrelut filtriert und eingengt.

Ausbeute: 6,4 mg (21 % d. Th.)

LC-MS: 488 (M);  $R_t$ : 4.99 min

5

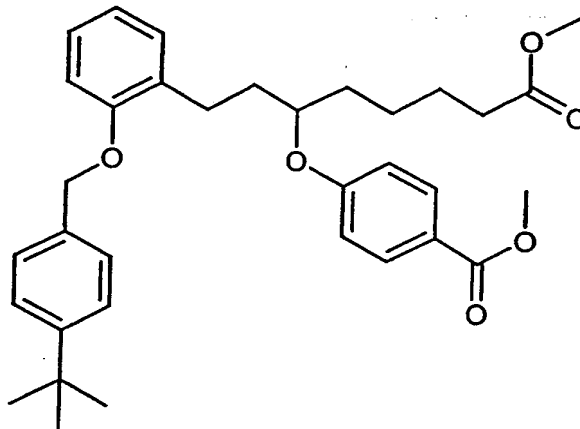
Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Ausbeute	LC-MS-Daten
79 (aus 76)		43,3	LC-MS: 516 (M); $R_t$ : 5.35 min
80 (aus 77)		38,7	LC-MS: 502 (M); $R_t$ : 5.12 min

10

1) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1\*50 mm; Eluent: Acetonitril/H<sub>2</sub>O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

81: 8-(2-(4-t-Butylbenzyloxy)phenyl)-6-(4-methoxycarbonylphenyloxy)-octansäuremethylester

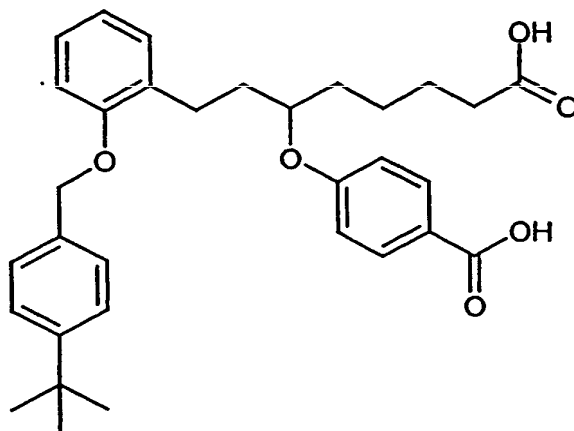


5 Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. 61 erhalten, wobei die zu Bsp. XXXIa analoge Ausgangsverbindung 6-Hydroxy-8-{2-[4-t-butylbenzyloxy]phenyl}octansäuremethylester entsprechend Bsp. XXXIa ausgehend von 2-(4-t-Butylbenzyloxy)benzylalkohol hergestellt wurde.

Ausbeute: 69,5 %

10 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.19 – 1.78 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.81 – 2.09 (m, 2H), 2.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 – 2.91 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (quint, J = 5.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 – 6.95 (m, 2H), 7.03 – 7.43 (m, 6H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

82: 8-(2-(4-t-Butylbenzyloxy)phenyl)-6-(4-carboxyphenyloxy)-octansäure



Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. 11 aus Bsp. 81 erhalten:

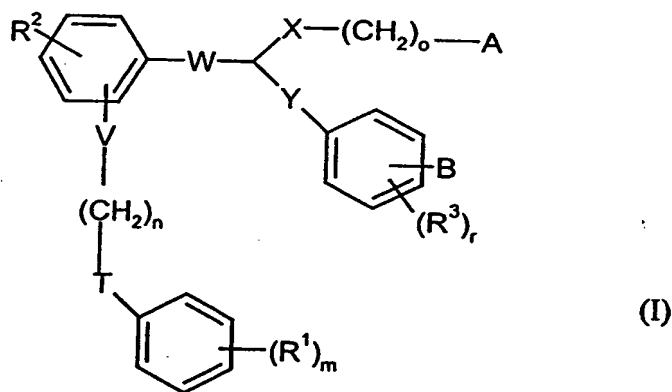
Ausbeute: 83.1 %

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.15 – 1.55 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.56 – 1.73 (m, 2H), 1.79 – 1.96 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.55 – 2.86 (m, 2H), 4.33 – 4.49 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.79 – 7.41 (m, 10H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 12.26 (bs, 2H).

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
2. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, venösen Erkrankungen und fibrotischen Erkrankungen wie insbesondere Leberfibrose.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

V fehlt oder O bedeutet,

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,

T fehlt oder O bedeutet,



- 5  
m
- $R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,
- 10  
 $R^2$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,
- 15  
W  $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet, wenn W an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht  $CH=CH$  ist, wenn gleichzeitig  $T=V=O$ ,  $R^1=R^2=R^3=H$ ,  $n=4$ ,  $Y=CH_2$ , A und B gleichzeitig  $COOH$  oder  $COOCH_3$  sind, X fehlt oder S und o gleich 3 oder 4 ist, beziehungsweise  $CH_2CH_2CH_2$  oder  $CH_2CH=CH$  bedeutet, wenn W an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist,
- 20  
mit der Maßgabe, dass W nicht  $CH_2CH=CH$  ist, wenn entweder gleichzeitig  $T=V=O$ ,  $R^1=H$  oder F,  $m=1$ ,  $R^2=R^3=H$ ,  $n=3$ ,  $Y=CH_2$ , A und B gleichzeitig  $COOH$  oder  $COOCH_3$ , X fehlt oder S und o gleich 3 oder 4 ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt,  $R^1=R^2=R^3=H$ , n gleich 4 oder 5,  $Y=CH_2$ , A und B gleichzeitig  $COOH$  oder
- 25  
 $COOCH_2CH_3$ , X fehlt, und o=4 ist,
- 30  
X fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, O,  $SCH_2$  oder  $S(O)_p$  bedeutet,
- 30  
worin

p 0, 1 oder 2 bedeutet

o eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet

5 A Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

worin

10  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

20  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden

25 Y fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, O,  $\text{SCH}_2$  oder  $\text{S(O)}_q$  bedeutet,

worin

30 q 0, 1 oder 2 bedeutet

B    Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen, COOH, CH<sub>2</sub>COOH, COOR<sup>8</sup>,  
CH<sub>2</sub>COOR<sup>9</sup>, CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder CN bedeutet,

worin

5

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>    unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup>    unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

oder

20

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup>    zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

25

R<sup>3</sup>    Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,

r    0, 1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze und Stereoisomere.

## 4. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

- 5           W     $\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-  
Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n\text{-T-Ph-(R}^1)_m$  angeordnet ist,  
mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn gleichzeitig  
 $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ ,  $n=4$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$   
10 oder  $\text{COOCH}_3$  sind, X fehlt oder S und o gleich 3 oder 4 ist,

und die anderen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

## 5. Verbindungen nach Anspruch 3,

15           worin

- W     $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet und an dem Phenylring in  
meta-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n\text{-T-Ph-(R}^1)_m$  angeordnet ist,  
mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn entweder  
20 gleichzeitig  $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$  oder F,  $m=1$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ ,  $n=3$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A  
und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_3$ , X fehlt oder S und o gleich  
3 oder 4 ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ , n  
gleich 4 oder 5,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ , A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  
25  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , X fehlt, und o=4 ist,

und die anderen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

## 6. Verbindungen nach Anspruch 3,

30           worin

- V O bedeutet,
- n eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,
- 5 T fehlt,
- R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- 10 m 1 oder 2 bedeutet,
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- 15 W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH=CH bedeutet, wenn W an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist, beziehungsweise CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH=CH bedeutet, wenn W an
- 20 dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist,
- X fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, O, SCH<sub>2</sub> oder S(O)<sub>p</sub> bedeutet,
- 25 worin
- p 0, 1 oder 2 bedeutet
- 30 o eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet

A    Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  
 $\text{CH}_2\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

worin

5

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$     unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$     unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

oder

20

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$     zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden

Y    fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,  $\text{O}$ ,  $\text{SCH}_2$  oder  $\text{S(O)}_q$  bedeutet,

25

worin

q    0, 1 oder 2 bedeutet

30

B    Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^8$ ,  
 $\text{CH}_2\text{COOR}^9$ ,  $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

worin

5

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

$R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

15

$R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

20

$R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet,

25

sowie deren Salze und Stereoisomere.

7. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

30

$V$  fehlt

- n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet,
- 5 T fehlt,
- R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- 10 m 1 oder 2 bedeutet,
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- 15 W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH=CH bedeutet, wenn W an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist, beziehungsweise CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH=CH bedeutet, wenn W an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist,
- 20 X fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, O, SCH<sub>2</sub> oder S(O)<sub>p</sub> bedeutet,
- 25 worin
- p 0, 1 oder 2 bedeutet
- 30 o eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet



A    Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  
 $\text{CH}_2\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

worin

5

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$     unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$     unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges  
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-  
atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl  
mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6  
bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

oder

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$     zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie ge-  
bunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten  
Heterocyclus bilden

20

Y    fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlen-  
stoffatomen,  $\text{O}$ ,  $\text{SCH}_2$  oder  $\text{S(O)}_q$  bedeutet,

worin

25

q    0, 1 oder 2 bedeutet

B    Tetrazolyl, Tetrazolylmethylen,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^8$ ,  
 $\text{CH}_2\text{COOR}^9$ ,  $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

30

worin

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5  $R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

oder

15  $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

20  $R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,

20

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze und Stereoisomere.

25 8. Verbindungen nach Anspruch 4,

worin

30  $V$  fehlt oder O bedeutet,

30

$n$  eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,

- 5  
T fehlt oder O bedeutet,
- 10  
R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- 15  
m 1 oder 2 bedeutet,
- 20  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder CN bedeutet,
- 25  
W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH=CH bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht CH=CH ist, wenn gleichzeitig T=V=O, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, n=4 und A und B gleichzeitig COOH oder COOCH<sub>3</sub> sind,
- 30  
X fehlt,
- o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- A COOH oder COOR<sup>4</sup> bedeutet,
- 25  
worin
- R<sup>4</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 30  
Y O, S, SO, SO<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub> bedeutet,
- B COOH, COOR<sup>8</sup> oder CN bedeutet,

worin

$R^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

$R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder I bedeutet,

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet.

10

9. Verbindungen nach Anspruch 4,

worin

15

$V$  fehlt oder O bedeutet,

$n$  eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,

$T$  fehlt oder O bedeutet,

20

$R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder  $CF_3$  bedeutet,

25

$m$  1 oder 2 bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

$W$   $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist,

mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn gleichzeitig  $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ ,  $n=4$ , und A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_3$  sind,

5 X fehlt,

o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

A  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOR}^4$  bedeutet,

10

worin

$\text{R}^4$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

Y O, S oder  $\text{CH}_2$  bedeutet,

B  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^8$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

worin

20

$\text{R}^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$\text{R}^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cl oder Br bedeutet,

25

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

10. Verbindungen nach Anspruch 4,

30

worin

- V fehlt oder O bedeutet,
- n eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,
- 5 T fehlt oder O bedeutet,
- R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub> bedeutet,
- 10 m 1 oder 2 bedeutet,
- R<sup>2</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH=CH bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht CH=CH ist, wenn gleichzeitig T=V=O, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, n=4, und A und B gleichzeitig COOH oder COOCH<sub>3</sub> sind,
- 20 X fehlt,
- o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- 25 A COOH bedeutet,
- Y O, S oder CH<sub>2</sub> bedeutet,
- 30 B COOH bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cl oder Br bedeutet,

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet.

5

11. Verbindungen nach Anspruch 5,

worin

10

$V$  fehlt oder O bedeutet,

$n$  eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,

$T$  fehlt oder O bedeutet,

15

$R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,

20

$m$  1 oder 2 bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,

25

$W$   $CH_2CH_2CH_2$  oder  $CH_2CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass  $W$  nicht  $CH_2CH=CH$  ist, wenn entweder gleichzeitig  $T=V=O$ ,  $R^1=H$  oder F,  $m=1$ ,  $R^2=H$ ,  $n=3$ , und A und B gleichzeitig  $COOH$  oder  $COOCH_3$  ist, oder gleichzeitig  $T$  fehlt oder

30

O, V fehlt,  $R^1=R^2=H$ , n gleich 4 oder 5, A und B gleichzeitig COOH oder  $COOCH_2CH_3$ , und o=4 ist,

X fehlt,

5

o 3 oder 4 bedeutet,

A COOH oder  $COOR^4$  bedeutet,

10

worin

$R^4$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

Y  $CH_2$  bedeutet,

15

B COOH,  $COOR^8$  oder CN bedeutet,

worin

20

$R^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff bedeutet,

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

25

12. Verbindungen nach Anspruch 5,

worin

30 V fehlt oder O bedeutet,



- n eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,
- T fehlt oder O bedeutet,
- 5 R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub> bedeutet,
- m 1 oder 2 bedeutet,
- 10 R<sup>2</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub> bedeutet,
- 15 W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH=CH bedeutet und an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht CH<sub>2</sub>CH=CH ist, wenn entweder gleichzeitig T=V=O, R<sup>1</sup>=H oder F, m=1, R<sup>2</sup>=H, n=3, und A und B gleichzeitig COOH oder COOCH<sub>3</sub> ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, n gleich 4 oder 5, A und B gleichzeitig COOH oder COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, und o=4 ist,
- 20 X fehlt,
- o 3 oder 4 bedeutet,
- 25 A COOH oder COOR<sup>4</sup> bedeutet,
- worin
- 30 R<sup>4</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

Y  $\text{CH}_2$  bedeutet,

B  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^8$  oder  $\text{CN}$  bedeutet,

5                    worin

$\text{R}^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10            $\text{R}^3$  Wasserstoff bedeutet,

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

13. Verbindungen nach Anspruch 5,

15            worin

V fehlt oder O bedeutet,

20           n eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,

T fehlt oder O bedeutet,

25            $\text{R}^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges  
oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F,  
Cl, Br oder  $\text{CF}_3$  bedeutet,

m 1 oder 2 bedeutet,

30            $\text{R}^2$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6  
Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$  bedeutet,

W  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet und an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n-\text{T}-\text{Ph}-(\text{R}^1)_m$  angeordnet ist, mit der Maßgabe, dass W nicht  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  ist, wenn entweder gleichzeitig  $\text{T}=\text{V}=\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$  oder  $\text{F}$ ,  $m=1$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $n=3$ , und A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_3$  ist, oder gleichzeitig T fehlt oder O, V fehlt,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ , n gleich 4 oder 5, A und B gleichzeitig  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , und  $o=4$  ist,

X fehlt,  
o 3 oder 4 bedeutet,

A  $\text{COOH}$  bedeutet,

Y  $\text{CH}_2$  bedeutet,

B  $\text{COOH}$  bedeutet,

$\text{R}^3$  Wasserstoff bedeutet,

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

14. Verbindungen nach Anspruch 6,

25 worin

V O bedeutet,

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet,

30

T fehlt,

- 5  $R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,
- $m$  1 oder 2 bedeutet,
- 10  $R^2$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,
- 15  $W$   $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist, beziehungsweise  $CH_2CH_2CH_2$  oder  $CH_2CH=CH$  bedeutet, wenn  $W$  an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist,
- $X$  fehlt,
- 20  $o$  eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- $A$   $COOH$  oder  $COOR^4$  bedeutet,
- 25 worin
- $R^4$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- $Y$  O, S, SO,  $SO_2$  oder  $CH_2$  bedeutet,
- 30  $B$   $COOH$ ,  $COOR^8$  oder CN bedeutet,

worin

$R^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5  $R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder I bedeutet,

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet.

10 15. Verbindungen nach Anspruch 6,

worin

$V$  O bedeutet,

15

$n$  eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,

$T$  fehlt,

20

$R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder  $CF_3$  bedeutet,

$m$  1 oder 2 bedeutet,

25

$R^2$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

$W$   $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist,

beziehungsweise  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet, wenn W an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n-\text{T}-\text{Ph}-(\text{R}^1)_m$  angeordnet ist,

5 X fehlt,

o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

10 A  $\text{COOH}$  oder  $\text{COOR}^4$  bedeutet,

worin

$\text{R}^4$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 Y O, S oder  $\text{CH}_2$  bedeutet,

B  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^8$  oder CN bedeutet,

worin

20

$\text{R}^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$\text{R}^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cl oder Br bedeutet,

25

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

16. Verbindungen nach Anspruch 6,

30

worin

- V O bedeutet,
- n eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet,
- 5 T fehlt,
- R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub> bedeutet,
- 10 m 1 oder 2 bedeutet,
- R<sup>2</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH=CH bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist, beziehungsweise CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH=CH bedeutet, wenn W an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist,
- 20 X fehlt,
- o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- 25 A COOH bedeutet,
- Y O, S oder CH<sub>2</sub> bedeutet,
- B COOH bedeutet,
- 30

$R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cl oder Br bedeutet,

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet.

5

17. Verbindungen nach Anspruch 7,

worin

10

$V$  fehlt,

$n$  eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet,

$T$  fehlt,

15

$R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,

20

$m$  1 oder 2 bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder CN bedeutet,

25

$W$   $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist, beziehungsweise  $CH_2CH_2CH_2$  oder  $CH_2CH=CH$  bedeutet, wenn  $W$  an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist,

30



X fehlt,

o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

5 A COOH oder COOR<sup>4</sup> bedeutet,

worin

R<sup>4</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

Y O, S, SO, SO<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub> bedeutet,

B COOH, COOR<sup>8</sup> oder CN bedeutet,

15

worin

R<sup>8</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder I bedeutet,

20

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

18. Verbindungen nach Anspruch 7,

25

worin

V fehlt,

30

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet,

- 5 T fehlt,
- R<sup>1</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges  
oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F,  
Cl, Br oder CF<sub>3</sub> bedeutet,
- m 1 oder 2 bedeutet,
- 10 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6  
Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 W CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH=CH bedeutet und an dem Phenylring in ortho-  
Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> angeordnet ist,  
beziehungsweise CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH=CH bedeutet, wenn W an  
dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-Ph-(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub>  
angeordnet ist,
- 20 X fehlt,
- o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- A COOH oder COOR<sup>4</sup> bedeutet,
- 25 worin
- R<sup>4</sup> Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- Y O, S oder CH<sub>2</sub> bedeutet,
- 30 B COOH, COOR<sup>8</sup> oder CN bedeutet,

worin

$R^8$  Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5  $R^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cl oder Br bedeutet,

$r$  0, 1 oder 2 bedeutet.

10 19. Verbindungen nach Anspruch 7,

worin

$V$  fehlt,

15

$n$  1 oder 2 bedeutet,

$T$  fehlt,

20  $R^1$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br oder  $CF_3$  bedeutet,

$m$  1 oder 2 bedeutet,

25

$R^2$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

$W$   $CH_2CH_2$  oder  $CH=CH$  bedeutet und an dem Phenylring in ortho-Position zu dem Rest  $V-(CH_2)_n-T-Ph-(R^1)_m$  angeordnet ist,

beziehungsweise  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  bedeutet, wenn W an dem Phenylring in meta-Position zu dem Rest  $\text{V}-(\text{CH}_2)_n-\text{T}-\text{Ph}-(\text{R}^1)_m$  angeordnet ist,

5

X fehlt,

o eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

A  $\text{COOH}$  bedeutet,

10

Y O, S oder  $\text{CH}_2$  bedeutet,B  $\text{COOH}$  bedeutet,

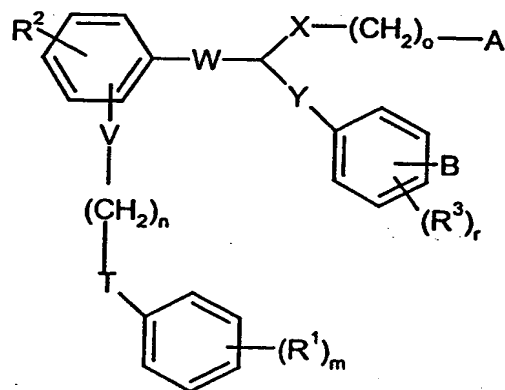
15

$\text{R}^3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cl oder Br bedeutet,

r 0, 1 oder 2 bedeutet.

20

20. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)



(I)

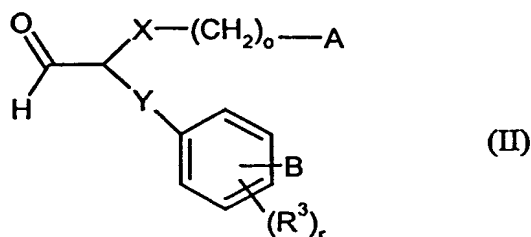
worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, B, T, V, W, X, Y, m, n, o und r die vorstehend angegebene Bedeutung haben,

umfassend

5

[ $\alpha$ ] die Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (II)



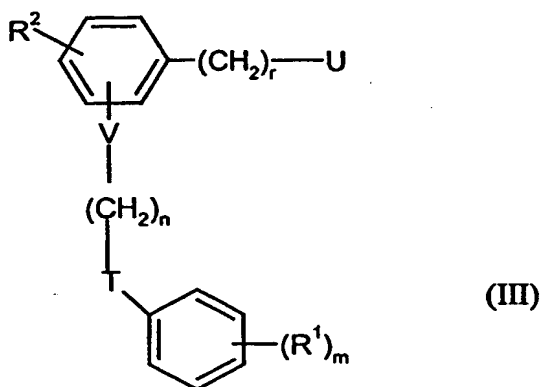
worin

10

$R^3$ , A, B, X, Y, o und r die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, dass A und B nicht für freie Carbonsäuregruppen stehen dürfen,

15

mit Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III)



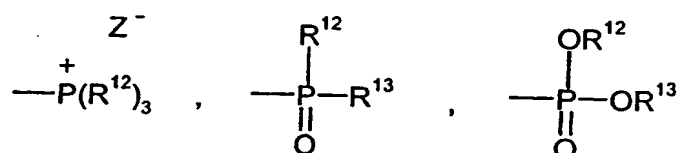
worin

20

$R^1$ ,  $R^2$ , T, V, m und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

r 1 oder 2 bedeutet, und

5 U für einen Rest der Formel



steht, worin

10

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und

15

Z ein Halogenidanion oder Tosylatanion bedeutet,

in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base,

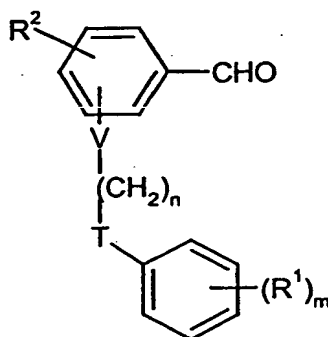
20

und gegebenenfalls die anschließende teilweise oder vollständige Hydrolyse der Reste A und B zu freien Carbonsäuregruppen;

oder

[β] die Umsetzung von Aldehyden der Formel (i)

25



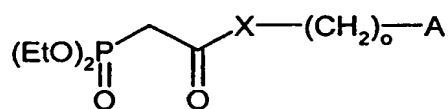
(i)

worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $T$ ,  $V$ ,  $m$  und  $n$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit Phosphorverbindungen der Formel (ii)



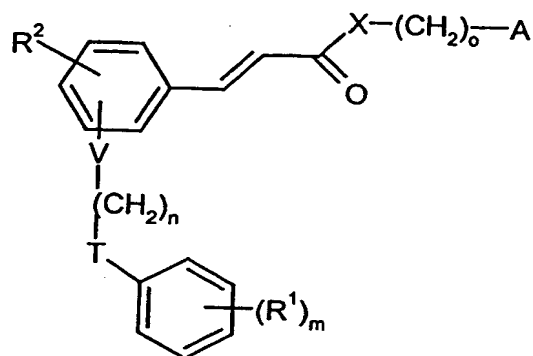
(ii)

worin

10

$\text{X}$ ,  $o$  und  $\text{A}$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (iii)

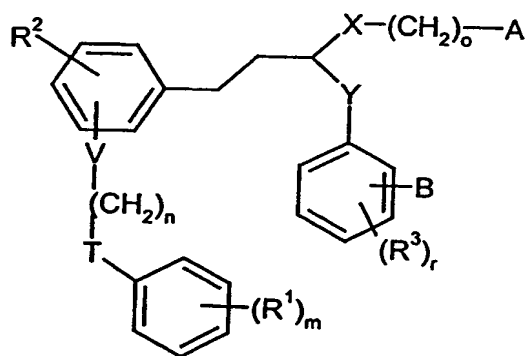


(iii)

worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $T$ ,  $V$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $o$  und  $A$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

und die anschließende Überführung der Verbindungen der Formel (iii) in Verbindungen der Formel (iv)



(iv)

worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $T$ ,  $V$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $o$ ,  $r$ ,  $A$ ,  $B$  und  $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

$Y$  O,  $SCH_2$  oder  $S$  bedeutet,



5 durch aufeinanderfolgende Reduktion der Carbonylgruppe und der Alken-  
gruppe und anschließende Substitution der durch Reduktion der Carbonyl-  
gruppe erzeugten Hydroxygruppe mit Alkoholen oder Thiolen sowie gegebe-  
nenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder  
Sulfonverbindungen.

- 10 21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen For-  
mel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 3 bis 19.
22. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorher-  
gehenden Ansprüche 3 bis 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Be-  
handlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 15 23. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der  
vorhergehenden Ansprüche 3 bis 19 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Be-  
handlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- 20 24. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der  
vorhergehenden Ansprüche 3 bis 19 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Be-  
handlung von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose  
und venösen Erkrankungen.
- 25 25. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der  
vorhergehenden Ansprüche 3 bis 19 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Be-  
handlung von fibrotischen Erkrankungen.
26. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische  
Erkrankung Leberfibrose ist.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/19776 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 69/76, 69/34, 69/738, 69/734, 69/94, 255/57, 309/73, 323/62, 65/28, 63/66, 65/24, 63/331, C07F 9/54, A61K 31/194, 31/235, 31/277, 31/66, A61P 9/00

[DE/DE]: Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). STAHL, Elke [DE/DE]: Reuterstrasse 124, 51467 Bergisch Gladbach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08468

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. August 2000 (31.08.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 43 634.7 13. September 1999 (13.09.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, 42781 Haan (DE). HEIL, Markus [DE/DE]; Am weissen Stein 43a, 42799 Leichlingen (DE). FLUBACHER, Dietmar [DE/DE]; Walderstrasse 352, 40724 Hilden (DE). NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, 42287 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, 42651 Solingen (DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriastrasse 91, 42115 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116 (US). PERZBORN, Elisabeth

Veröffentlicht:

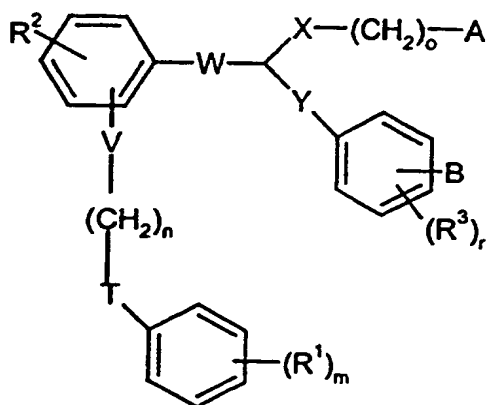
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 29. November 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACID HAVING PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE DICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well as the salts and stereoisomers thereof used to produce medicaments for the treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 01/19776 A3

Le A 33 844



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP 00/08468

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C69/76 C07C69/34 C07C69/738 C07C69/73 C07C69/94  
 C07C255/57 C07C309/73 C07C323/62 C07C65/28 C07C63/66  
 C07C65/24 C07C63/331 C07F9/54 A61K31/194 A61K31/235

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61P A61K C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

A	EP 0 341 551 A (BAYER AG) 15 November 1989 (1989-11-15) examples 83-105 ---	3,20
A	EP 0 494 621 A (BAYER AG) 15 July 1992 (1992-07-15) the whole document ---	3,20
A	EP 0 791 576 A (BAYER AG) 27 August 1997 (1997-08-27) examples 4-34 ---	3,20
A	EP 0 296 732 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 28 December 1988 (1988-12-28) the whole document -----	3,20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 \*E\* earlier document but published on or after the international filing date  
 \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2001

Date of mailing of the international search report

26/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Delanghe, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/277 A61K31/66 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2001

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Delanghe, P

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 1, 2 (in part)

Relevant Patent Claims Nos. 1, 2 relate to a compound respectively characterized by a worthwhile peculiarity or quality, namely to stimulate soluble guanylate cyclase independent of the heme group located in the enzyme.

The patent claims thus comprise all products, etc. which exhibit this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support under the terms of PCT Article 5 for only a limited number of such products, etc. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the compound in terms of the respectively desired outcome. In addition, this absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the portions of the patent claims, which can be regarded as clear, supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely at the portions concerning the products of general formula (I) of Claim No. 3.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08468

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0341551	A	15-11-1989	GB 2218416 A	15-11-1989
			AT 74346 T	15-04-1992
			DE 68901105 D	07-05-1992
			ES 2033483 T	16-03-1993
			GR 3004253 T	31-03-1993
			JP 2015045 A	18-01-1990
			JP 2788055 B	20-08-1998
			US 5041638 A	20-08-1991
			US 5159097 A	27-10-1992
			US 5221760 A	22-06-1993
EP 0494621	A	15-07-1992	AT 125793 T	15-08-1995
			AU 643355 B	11-11-1993
			AU 1012292 A	16-07-1992
			CA 2058884 A	11-07-1992
			CS 9200074 A	12-08-1992
			DE 69203732 D	07-09-1995
			DE 69203732 T	18-01-1996
			DK 494621 T	27-12-1995
			ES 2076559 T	01-11-1995
			FI 920075 A	11-07-1992
			GR 3017031 T	30-11-1995
			HU 213475 B	30-06-1997
			HU 9500137 A	28-07-1995
			IE 920073 A	15-07-1992
			IL 100599 A	18-02-1997
			JP 4321663 A	11-11-1992
			PL 168848 B	30-04-1996
			PL 169083 B	31-05-1996
			RU 2058979 C	27-04-1996
			US 5246966 A	21-09-1993
			ZA 9200142 A	30-09-1992
EP 0791576	A	27-08-1997	CA 2190801 A	24-05-1997
			JP 9169712 A	30-06-1997
			US 5872280 A	16-02-1999
EP 0296732	A	28-12-1988	AT 68176 T	15-10-1991
			AU 620037 B	13-02-1992
			AU 1759588 A	05-01-1989
			CA 1334200 A	31-01-1995
			CN 1030074 A	04-01-1989
			DE 3865373 A	14-11-1991
			DK 327088 A	25-12-1988
			FI 882866 A	25-12-1988
			HU 47242 A,B	28-02-1989
			JP 1034955 A	06-02-1989
			MX 9203754 A	30-09-1992
			NO 882607 A	27-12-1988
			NZ 225021 A	26-02-1991
			PT 87615 A,B	01-06-1988
			US 5314918 A	24-05-1994
			ZA 8804272 A	28-06-1989



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08468

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C69/76 C07C69/34 C07C69/73 C07C69/73 C07C69/94  
C07C255/57 C07C309/73 C07C323/62 C07C65/28 C07C63/66  
C07C65/24 C07C63/331 C07F9/54 A61K31/194 A61K31/235

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61P A61K C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 341 551 A (BAYER AG) 15. November 1989 (1989-11-15) Beispiele 83-105	3,20
A	EP 0 494 621 A (BAYER AG) 15. Juli 1992 (1992-07-15) das ganze Dokument	3,20
A	EP 0 791 576 A (BAYER AG) 27. August 1997 (1997-08-27) Beispiele 4-34	3,20
A	EP 0 296 732 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 28. Dezember 1988 (1988-12-28) das ganze Dokument	3,20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

### \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Delanghe, P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08468

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDES GEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/277 A61K31/66 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Delanghe, P

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1,2 teilweise

Die geltenden Patentansprüche 1,2 beziehen sich auf eine Verbindung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte der allgemeinen Formel (I) von Anspruch 3.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08468

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0341551 A	15-11-1989	GB 2218416 A	15-11-1989
		AT 74346 T	15-04-1992
		DE 68901105 D	07-05-1992
		ES 2033483 T	16-03-1993
		GR 3004253 T	31-03-1993
		JP 2015045 A	18-01-1990
		JP 2788055 B	20-08-1998
		US 5041638 A	20-08-1991
		US 5159097 A	27-10-1992
		US 5221760 A	22-06-1993
EP 0494621 A	15-07-1992	AT 125793 T	15-08-1995
		AU 643355 B	11-11-1993
		AU 1012292 A	16-07-1992
		CA 2058884 A	11-07-1992
		CS 9200074 A	12-08-1992
		DE 69203732 D	07-09-1995
		DE 69203732 T	18-01-1996
		DK 494621 T	27-12-1995
		ES 2076559 T	01-11-1995
		FI 920075 A	11-07-1992
		GR 3017031 T	30-11-1995
		HU 213475 B	30-06-1997
		HU 9500137 A	28-07-1995
		IE 920073 A	15-07-1992
		IL 100599 A	18-02-1997
		JP 4321663 A	11-11-1992
		PL 168848 B	30-04-1996
		PL 169083 B	31-05-1996
		RU 2058979 C	27-04-1996
		US 5246966 A	21-09-1993
		ZA 9200142 A	30-09-1992
EP 0791576 A	27-08-1997	CA 2190801 A	24-05-1997
		JP 9169712 A	30-06-1997
		US 5872280 A	16-02-1999
EP 0296732 A	28-12-1988	AT 68176 T	15-10-1991
		AU 620037 B	13-02-1992
		AU 1759588 A	05-01-1989
		CA 1334200 A	31-01-1995
		CN 1030074 A	04-01-1989
		DE 3865373 A	14-11-1991
		DK 327088 A	25-12-1988
		FI 882866 A	25-12-1988
		HU 47242 A, B	28-02-1989
		JP 1034955 A	06-02-1989
		MX 9203754 A	30-09-1992
		NO 882607 A	27-12-1988
		NZ 225021 A	26-02-1991
		PT 87615 A, B	01-06-1988
		US 5314918 A	24-05-1994
		ZA 8804272 A	28-06-1989